

SÉRIE U.
N° D'ORDRE : 99

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Mention : Sciences.

PAR

Mlle MARGUERITE CHAMPAGNE,

LICENCIÉE ÈS-SCIENCES,
INGÉNIEUR CHIMISTE.

**1^{re} THÈSE : La répartition des représentants urinaires
du métabolisme azoté et sa signification
physiologique.**

2^{me} THÈSE : Proposition donnée par la Faculté.

Soutenues le

- 5 DEC. 1932

, devant la Commission d'Examen.

MM. E. F. TERROINE, *Président.*

Ch. STAEHLING, } *Examineurs.*
R. BONNET. }

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE MAURICE DECLUME

1932



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SÉRIE U.
N° D'ORDRE : 99

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA
FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

POUR OBTENIR
LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
Mention : Sciences.

PAR
Mlle MARGUERITE CHAMPAGNE,
LICENCIÉE ÈS-SCIENCES,
INGÉNIEUR CHIMISTE.

1^{re} THÈSE : La répartition des représentants urinaires
du métabolisme azoté et sa signification
physiologique.

2^{me} THÈSE · Proposition donnée par la Faculté.

Soutenues le

-5 DEC. 1932

, devant la Commission d'Examen.

MM. E. F. TERROINE, *Président.*
Ch. STAEHLING, } *Examineurs.*
R. BONNET. }

LONS-LE-SAUNIER
IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE MAURICE DECLUME

1932

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Doyen..... E. ROTHÉ, Professeur de Physique du Globe.
Doyens honoraires.... E. BATAILLON, P.-TH. MULLER.
Professeurs honoraires ESCLANGON, FRÉCHET, G. FRIEDEL, GAULT,
 GIGNOUX et H. VILLAT.

<i>Professeurs</i>	G. VALIRON.....	Analyse supérieure.
	P. WEISS.....	Physique générale.
	H. OLLIVIER.....	Physique générale.
	L. HACKSPILL....	Chimie minérale.
	E. TOPSENT.....	Zoologie et Anatomie comparée.
	C. HOUARD.....	Botanique.
	E. TERROINE.....	Physiologie générale.
	J. DE LAPPARENT.	Minéralogie et Pétrographie.
	E. CHATTON.....	Biologie générale.
	R. THIRY.....	Mécanique rationnelle.
	G. CERF.....	Calcul différentiel et intégral.
	G. DUBOIS.....	Géologie et Paléontologie.
	G. RIBAUD.....	Physique expérimentale.
	P. FLAMANT ..	Mathématiques générales.
	E. CORNEC.....	Chimie générale
	N.....	Chimie organique.
	A. DANJON.....	Astronomie.
	DE BEAUCHAMP..	Biologie générale.
	L. BOUNOURE ..	Zoologie.
	G. FOEX.....	Physique générale.
	CHERMEZON	Botanique.
	G. REMPP.....	Physique du Globe.
	R. ROMANN	Chimie physique et électrochimie.
	J. LACOSTE.....	Physique du Globe.
	H. MILLOUX.....	Mathématiques.
<i>Maîtres de Conférences</i>	Ch. STAEHLING..	Chimie appliquée.
	G. HUGEL.....	Chimie du pétrole.
	H. WEISS	Physico-Chimie du pétrole.
	P. SOLEILLET....	Physique mathématique.
	R. BONNET.....	Physique et Chimie biologiques.
	J. JUNG.....	Géologie du Pétrole.
	A. ROUSSEL.....	Mathématiques générales.
	A. CHRETIEN.....	Chimie appliquée.
	J. MARESQUELLE	Botanique.
	H. CARTAN.....	Mathématiques.
N.....	Minéralogie.	
<i>Secrétaire</i>	G. CUVIER.	



A MON MAITRE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. F. TERROINE,

Avec l'expression de ma profonde reconnaissance.

INTRODUCTION.

La distinction faite par RUBNER entre une consommation contingente de matières protéiques participant à la couverture énergétique et une dépense azotée spécifique des organismes est à la base de toutes les études modernes du métabolisme azoté. A cette séparation quantitative est venue s'ajouter la distinction qualitative proposée par FOLIN ; certaines substances, en particulier la créatinine et le Soufre neutre, caractériseraient uniquement le métabolisme endogène.

La notion de dépense endogène spécifique nous paraît aussi importante pour la compréhension de tout ce qui relève du métabolisme azoté que l'est la notion de métabolisme de base, pour la compréhension des mutations d'énergie. Au surplus, ces deux valeurs sont intimement liées l'une à l'autre, comme l'ont montré TERROINE et Mme SORG-MATTER.

Si donc le minimum de cette dépense endogène doit servir de base à toute étude ultérieure de la physiologie des composés azotés de l'organisme tout comme le minimum de production calorique sert de base à l'étude de l'énergétique, il convient d'en préciser la signification.

Et tout d'abord, de quoi est faite cette dépense azotée endogène ? MITCHELL, NEVENS et KENDALL ont déjà insisté sur la part relativement médiocre qu'y tiendrait le métabolisme protéique au sens strict.

Quelle est donc la proportion relative de chacun des éléments qui constituent cette dépense globale ? La répartition de ces éléments reste-t-elle la même chez un même sujet pendant toute la durée de sa vie ? Est-elle identique chez toutes les espèces animales ? Les processus que résume cette dépense azotée totale

sont-ils intimement liés les uns aux autres ; présentent-ils au contraire une certaine indépendance et peuvent-ils être dissociés ?

Ce sont là les divers problèmes que nous nous sommes efforcé de résoudre, considérant leur solution comme une introduction nécessaire à toute nouvelle étude de la signification physiologique du métabolisme azoté.

Ce travail a été effectué à l'Institut de Physiologie générale. Je remercie profondément le Professeur TERROINE de la grande bienveillance qu'il m'a toujours témoignée pendant l'exécution de ce travail. Qu'il trouve, ici, l'expression de toute ma gratitude.

Mes remerciements vont également à M. STAEHLING et à M. BONNET pour les conseils et l'aide qu'il m'ont apportés pendant toute la durée des recherches.

CHAPITRE PREMIER.

Fluctuations quotidiennes dans la dépense azotée endogène spécifique minima.

§ 1. — Objet du travail.

De tout temps les physiologistes ont demandé à la constitution de l'urine de les renseigner sur le fonctionnement des animaux supérieurs. Pour eux, cette constitution est le reflet des processus intimes qui se déroulent dans l'organisme. Tout particulièrement en ce qui regarde les multiples aspects du métabolisme azoté, la plupart de nos connaissances sont fondées sur les variations de quantité et de nature des produits excrémentitiels qui constituent les termes ultimes des diverses opérations. A cet égard, la pathologie est intéressée à un aussi haut degré que la physiologie. De multiples questions restent pourtant obscures. Nous les préciserons au fur et à mesure de l'avancement de notre travail. S'il en est ainsi, c'est que, le plus souvent, les études n'ont presque jamais comporté le témoin qui convient, une base normale de comparaison, un étalon de référence. D'auteur à auteur, pour une investigation de même type, le régime alimentaire varie ; nature et quantité des substances ingérées diffèrent. L'on aboutit ainsi à des contradictions qu'une étude plus précise peut faire évanouir. De ces contradictions apparentes les exemples abondent. A cet égard, les rapports entre inanition et créatinurie sont particulièrement démonstratifs. DORNER [3] voit apparaître la créatine dans l'urine du Lapin lorsque l'inanition succède à l'alimentation avec la pomme de terre alors que, pour MENDEL et ROSE [7] ce même animal diffère sa créatinurie s'il a été, au préalable, très bien nourri. HOWE, MATTILL et HAWK [4] constatent une chute de la créatine lors de la substitution de l'inanition à une alimentation richement azotée. Enfin, dans des cas qui sont peut être exceptionnels, MAC COLLUM et STEENBOCK [6]

n'observent pas de créatinurie chez le Porc inanitié. Que dire alors de l'influence de l'inanition ? Evidemment la réaction de l'organisme a varié en fonction du régime antérieur. Mais une conclusion précise se dégage si l'inanition interrompt toujours un régime qui place l'animal au niveau minimum de sa dépense azotée endogène spécifique. Chez le Porc, comme chez le Rat [TERROINE, BONNET, DANMANVILLE et Mlle G. MOUROT [10]] comme chez le Lapin, ainsi que nous le montrent des expériences en cours, la créatinurie, plus ou moins longue à apparaître, plus ou moins intense, ne fait jamais défaut. Et si, dans l'avenir, certaines espèces ne la présentaient pas, cette absence ne serait point la conséquence de conditions contingentes mais un caractère propre dont il conviendrait de préciser la signification.

Ainsi, tout de même que les progrès de l'énergétique — distinction successive des dépenses afférentes à la thermogénèse, au travail, à l'action dynamique spécifique, aux processus de croissance et calcul exact de ses dépenses — sont la conséquence de la définition précise du métabolisme de base, tout de même de nouvelles conquêtes dans le domaine du métabolisme azoté dépendent de l'adoption d'une base rationnelle de comparaison.

Tous les problèmes qui se posent au physiologiste ou au médecin — origine et signification des produits excrémentitiels et de leurs variations qualitatives et quantitatives, liaison ou indépendance des éléments du métabolisme azoté total, caractères distinctifs des individus ou des espèces, rôle propre des divers organes dans les transformations, origine des troubles pathologiques de la grandeur ou de la nature des échanges, influence des conditions extérieures ou des agents toxiques, etc. etc. — pourront être abordés d'une manière plus fructueuse si l'on se décide à en poursuivre l'étude par comparaison avec un état bien défini. Que doit donc être cet état ?

L'inanition qui, de prime abord, paraît éliminer toute influence extérieure est-elle en mesure de nous donner satisfaction ? Tout d'abord, et c'est la critique la plus grave que l'on puisse faire du choix de l'inanition comme base d'une étude de métabolisme azoté, la consommation des matières azotées n'y correspond point à un besoin spécifique. La part la plus importante des matériaux dégradés intervient uniquement comme source d'énergie en l'absence d'apport extérieur. Opération contingente que supprime l'administration des glucides et qui masque les opérations nécessaires, les phénomènes essentiels du fonction-

nement de l'organisme. En outre, de par le rôle énergétique même que joue la dégradation des matières protéiques, l'intensité de cette dégradation est fonction de la grandeur des réserves ternaïres ; elle sera donc différente, soit chez les sujets d'une même espèce, soit chez les représentants des diverses espèces. Enfin, chez un même individu, et pour la même raison tout d'abord, pour d'autres causes qui interviendront avec le progrès de l'inanition, l'excrétion azotée ne se maintient point à un taux fixe, les relations entre les constituants urinaires varient. L'inanition ne peut donc pas nous servir de base de comparaison. C'est elle, au contraire, dont l'étude devra être reprise par rapport à cette base, si nous réussissons à la définir.

Dans de multiples recherches, on donne des alimentations contenant des matières protéiques. Mais les termes qui les désignent — régime normal, régime hypoazoté, régime hyperazoté — ne constituent point une définition rigoureuse. Un procédé de cette nature, et un seul, pourrait être envisagé : celui dans lequel la ration apporte la quantité minima de matières protéiques suffisante pour assurer l'équilibre azoté. Encore, à notre avis, est-il bien imprécis. La quantité requise pour l'obtention de l'équilibre azoté est une variable ; elle dépend de la valeur biologique de l'albumine employée, du rapport entre la quantité d'albumine et celle des matières ternaïres de la ration, de la nature des aliments ternaïres et minéraux, peut-être de la présence de certaines vitamines.

Pour nous, il est une base fixe de comparaison et une seule, celle définie par les belles études de THOMAS [14] et de ZELLER [15], celle qui correspond au minimum du métabolisme azoté endogène spécifique, celle qui traduit uniquement les processus fondamentaux irréductibles de tout organisme. Comment l'atteindre ?

Tout d'abord en éliminant toute dégradation azotée qui ne correspond point à un besoin spécifique et, par conséquent, en couvrant largement tous les besoins énergétiques par des aliments ternaïres. Ensuite, en amenant à son niveau le plus bas cette dégradation par la présence, dans la ration, du quantum indispensable de glucides [ZELLER, 15] et des éléments minéraux appropriés [TERROINE et Mlle REICHERT, 12].

Que, ce faisant, nous atteignons ainsi les seuls processus qui témoignent de l'activité fondamentale des organismes, c'est ce que prouve la loi formulée par TERROINE et Mme SORG-

MATTER et qui, tout le long de la chaîne des homéothermes, lie intimement le minimum de la dépense azotée endogène spécifique au métabolisme énergétique de base : « Dans toute la série des Homéothermes, la dépense azotée minima de l'adulte, par unité de poids, est rigoureusement proportionnelle à l'intensité minima de sa dépense d'énergie » [13].

C'est donc à ce niveau qu'il convient de fixer la répartition des composés urinaires qui renseignent sur tous les aspects du métabolisme azoté. C'est en partant de ce niveau qu'il convient d'étudier les causes de toute nature, intrinsèques ou extrinsèques, tendant à modifier cette répartition et c'est alors que nous pourrions essayer de comprendre le mécanisme de leur intervention.

Mais ce niveau va-t-il être rigoureusement constant ? A ce moment, les processus qui se déroulent dans l'organisme vont-ils le faire avec une parfaite régularité ? Au contraire, des perturbations intimes mal définies, d'origine imprécise, ne vont-elles point apporter des troubles rendant difficile l'appréciation des valeurs de base que nous voulons acquérir ? En d'autres termes au cours d'une longue période d'alimentation identique, couvrant largement les besoins énergétiques, riche en matières amylacées et sucrées, mais dépourvue de substances protéiques, contenant tous les éléments minéraux et toutes les vitamines nécessaires, la répartition des constituants de l'urine reste-t-elle identique à elle-même, jour après jour, preuve d'un régime de fonctionnement régulier de l'organisme ? Présente-t-elle, au contraire, des fluctuations quotidiennes, et si oui, de quelle étendue ? A cet égard, les conclusions qui se dégagent des travaux de nos prédécesseurs sont loin d'être également encourageantes.

S'agit-il des quantités rejetées en valeur absolue ? DEUEL, BOOTHBY et SANDIFORD [2] voient l'azote total urinaire diminuer régulièrement chez un Homme soumis à un régime lipoglucidique et passer de 3 g.,36 à 1 g.,75 par jour. CHRISTMANN [1], chez le Lapin recevant une ration sans purines, observe des variations quotidiennes étendues de l'excrétion d'allantoïne et surtout une décroissance régulière de cette excrétion si l'animal est longuement maintenu en cage avec une alimentation constante. Il faut dire, en revanche, que dans les nombreuses études faites par TERROINE et ses collaborateurs sur le Porc, compte-tenu des différences de volume urinaire et d'abondance fécale, après une première période pendant laquelle se fait

encore sentir l'influence des états antérieurs, on obtient le plus souvent des bilans azotés très peu différents d'un jour à l'autre. D'autre part, DEUEL, BOOTHBY et SANDIFORD [21] chez l'Homme ; TERROINE, BONNET, DANMANVILLE et Mlle G. MOUROT [10], chez le Porc, signalent l'absence à peu près complète de toute fluctuation de la créatinine, corps dont la régularité de rejet est remarquable. Y aurait-il donc élimination régulière de certaines substances. élimination variable d'autres ?

D'après MAC COLLUM et HOAGLAND. Porc (60 cal. par kg. sous forme d'amidon, 12 g. de mélange salin) :

	Quantités quotidiennes rejetées (g.)				Répartition en p. 100 de N total		
	N total	N urée	N de NH ₃	N de la créatinine	N urée	N de NH ₃	N de la créatinine
Val. moyenne.....	0,96	0,62	0,089	0,090	64,6	9,3	9,4
Val. extrêmes, le pre- mier jour de la pé- riode étant éliminé.	1,11	0,81	0,115	0,123	72,6	12,8	11,3
	0,73	0,39	0,060	0,064	53,5	6,5	7,7

D'après SMITH. Homme, du 16^e au 25^e jour d'une alimentation sans matières protéiques. Répartition en p. 100 de N total :

	N de urée	N de NH ₃	N de la créatinine	N de l'acide urique
Val extrêmes.....	17,3-45,6	9,5-17,2	22,9-35,4	4,2-7,7

D'après ZELLER. Homme dont la nourriture est uniquement glucidique, la période durant 5 jours :

	N de urée	N de NH ₃	N de l'ac. urique	N purique	N aminé	N de la créatinine
Val. extrêmes...	57,1-65,6	7,2-10,8	1,3 2,7	0,1-0,4	3,3-4,4	14,0-17,9

S'agit-il de la proportion relative des divers constituants de l'urine ? Les valeurs ci-dessus relevées dans les travaux de MAC COLLUM et HOAGLAND [5] sur le Porc, de ZELLER [15] et de SMITH [9] sur l'Homme mettaient en évidence des variations assez étendues. Dans chaque cas il s'agit de sujets recevant une abondante alimentation ternaïre.

Toutefois ces études ne nous paraissent point avoir épuisé la question.

Tout d'abord, s'il y a, comme le donne à penser la confrontation à laquelle nous venons de procéder, opposition entre la fixité de certains éléments dont la créatinine serait le type, et la variabilité d'autres, il importe de préciser s'il en est bien ainsi et si cette propriété n'appartient qu'à la créatinine ou si elle la partage avec d'autres constituants urinaires.

Ensuite les fluctuations quotidiennes, même si elles n'ont point pour cause une simple variation des volumes urinaires, si elles sont réelles et non apparentes, disparaissent peut être dans des moyennes calculées sur des périodes prolongées.

Le programme d'étude des divers aspects du métabolisme azoté que nous nous sommes tracé ne peut être abordé qu'après solution préalable de ces questions. Atteindre cette solution est donc notre préoccupation actuelle.

Au total :

Chez des animaux recevant régulièrement et pendant un temps prolongé un régime alimentaire couvrant largement leurs besoins mais n'introduisant aucune matière protéique et amenant ainsi leurs pertes azotées au niveau minimum de la dépense endogène spécifique ;

Rechercher si l'excrétion quotidienne de l'azote total et celle, respective, des divers représentants urinaires du métabolisme azoté sont des constantes ou si, au contraire, elles présentent des fluctuations dans leurs valeurs et quelle en est alors l'étendue ; tel est l'objet de cette première partie de notre travail.

§ 2. — Technique.

Choix des animaux. — Pour éviter les erreurs dues à l'incertitude des dosages par suite de quantités trop faibles de matière, ces mesures, dont les résultats doivent orienter nos recherches ultérieures, ont été prises sur un animal de taille assez

grande, à sécrétion urinaire abondante, le Porc. Les observations sont faites sur un même sujet, mais à des moments différents de son développement. Le premier examen a lieu lorsqu'il pèse environ 15 kg. ; le second, 10 mois après, alors qu'il atteint 130 kg. Entre temps, l'animal a reçu les rations mixtes habituelles d'élevage.

Ration alimentaire. — L'animal est lentement amené à la période d'examen, d'abord par la substitution progressive de farine de manioc, très pauvre en azote, à sa ration habituelle, puis par le remplacement de cette farine par de l'amidon de riz. Il arrive ainsi, peu à peu, à une alimentation à peu près strictement amylacée.

Pendant les quelques jours qui précèdent les récoltes urinaires et pendant toute la durée des mesures, la ration quotidienne est ainsi constituée : amidon de riz, (quantité suffisante pour apporter 150 cal, par kg. d'animal lorsque le sujet pèse 15 kg. environ, 100 à 110 cal. lorsqu'il atteint 130 kg.) ; extrait de malt, 10 g. ; Huile de foie de Morue, 10 g. ; Mélange salin adopté par TERROINE et Mme MAHLER-MENDLER [11] 10 g. ; Sciure de bois, 10 g. ; Jus de un demi-citron ; Eau, en quantité suffisante pour donner, par cuisson de l'amidon en présence du malt, une bouillie semi-fluide.

L'aliment est donné chaud en deux portions, matin et soir. Il est ingéré par le Porc avec la voracité habituelle de cet animal.

Dosages. — Le sujet jeune est placé dans une cage de HANS MEYER ; plus âgé, dans une stalle aménagée pour les études de métabolisme. Les urines sont recueillies toutes les 24 heures, du cyanure de mercure étant présent dans le récipient de récolte. On y dose :

N total par microkjehldal.	
N de l'urée par la méthode de FOSSE au xanthidrol.	
N de NH^3	— YOVANOVITCH.
N aminé	— VAN SLYKE.
N de l'allantoïne	— CHAMPAGNE-MOUROT.
N de la créatinine et de la créatine par la méthode de FOLIN.	

Nous avons également, au cours de la troisième période, déterminé le pH par méthode colorimétrique.

§ 3. — Résultats expérimentaux.

Les résultats expérimentaux sont consignés dans les tableaux I et II. Le tableau I dans lequel nous avons relevé quelques valeurs de la prépériode permet de voir l'excrétion régulière de l'excrétion azotée totale. Son examen justifie le moment choisi pour le début des mesures puisque le rejet de N total le premier jour (1 g.,576) est presque identique à celui qu'exprime la valeur moyenne de toute la période (1 g.,587).

Le tableau II n'appelle aucune observation.

§ 4. — Discussion des résultats.

1° *Les variations quotidiennes des quantités rejetées.* — La mise en évidence des variations quotidiennes des quantités rejetées se fait facilement à l'aide des tableaux III et IV. On y trouve l'écart quotidien de chaque détermination par rapport à la moyenne de la période, en valeur absolue et en pour cent de la moyenne. L'examen des nombres qui expriment les diverses excrétions doit être fait parallèlement avec celui de ceux qui indiquent les variations du volume urinaire. Chez les animaux non sondés, l'urine ne peut que par hasard représenter exactement le métabolisme des 24 heures. Le plus souvent, les quantités recueillies, qui dépendent de la proximité d'une miction au moment de la récolte, varient considérablement. Toute la question est de savoir si les variations de l'excrétion des divers composés sont, ou non, de même sens et de même grandeur que celles des volumes urinaires. L'examen des tableaux III et IV fait apparaître l'existence de variations discordantes. Il n'est pas douteux qu'à la seule exception de la créatinine, sur laquelle nous reviendrons, toutes les substances dosées présentent des fluctuations quotidiennes étendues, incohérentes, que n'expliquent en aucune manière les variations des volumes urinaires recueillis.

Pour l'azote total lui-même, le tableau IV montre qu'il peut baisser de 0,6 p. 100 alors que le volume urinaire s'est élevé de 49 p. 100 tandis qu'il augmente de 14 p. 100 lorsque le volume urinaire s'abaisse de 10 p. 100.

Pour l'urée, l'ammoniaque, les groupements aminés, l'allan-

TABEAU II.

Porc n° 1 — Sixième période — Poids : au début, 130 kg. ; à la fin, 134 kg., 5.

Dates	N ingéré gr.	Urine cm ³	N urinaire gr.	N urée gr.	N de NH ₃ gr.	N aniné gr.	N allantoiné gr.	N créatinine totale gr.	N créatinine préformée gr.	N créatine gr.	N indéterminé gr.	pH
Alimentation glucidique												
12-14-29.	2,110	2475	3,804	1,468	0,203	0,307	0,410	1,131	1,029	0,102	0,281	8,9
13 —	2,110	3955	4,695	1,953	0,459	0,494	0,565	1,400	1,281	0,119	0,124	8,6
14 —	2,110	3475	5,215	2,409	0,252	0,434	0,537	1,446	1,282	0,164	0,137	8,7
15 —	2,110	3005	5,201	2,203	0,186	0,375	0,568	1,351	1,195	0,156	0,518	8,7
16 —	2,110	2275	5,366	3,000	0,129	0,312	0,431	1,348	1,174	0,174	0,146	9,0
17 —	2,110	2275	5,052	2,493	0,152	0,483	0,482	1,293	1,231	0,062	0,149	8,7
18 —	2,110	2135	4,197	1,793	0,087	0,320	0,378	1,480	1,383	0,097	0,139	8,7
19 —	2,110	2345	4,058	1,485	0,226	0,439	0,415	1,301	1,263	0,038	0,192	8,6
20 —	2,110	2860	5,346	2,325	0,491	0,500	0,474	1,374	1,158	0,216	0,182	8,2
21 —	2,110	1620	4,305	1,890	0,184	0,283	0,393	1,252	1,084	0,168	0,303	8,4
Valeurs moyennes :												8,4
			4,724	2,102	0,207	0,394	0,465	1,337	1,208	0,130	0,217	

Variations quotidiennes des différents composés azotés de l'urine par rapport à la moyenne dans la dépense azotée endogène spécifique (d'après les valeurs rapportées dans le Tableau I).

TABLEAU III.

Volume de l'urine 1994	N total 1,587		N urée 0,838		N de NH ₃ 0,487		N allantoiné 0,134		N créatinine totale 0,106		N créatinine préformée 0,098		N créatine 0,008		N indéterminé 0,322	
	Ecart quotidien	Ecart p. 100	Ecart quotidien	Ecart p. 100	Ecart quotidien	Ecart p. 100	Ecart quotidien	Ecart p. 100	Ecart quotidien	Ecart p. 100	Ecart quotidien	Ecart p. 100	Ecart quotidien	Ecart p. 100	Ecart quotidien	Ecart p. 100
-254	-12	-0,041	-0,7	-0,026	-3	+0,027	+44	-0,054	-40	+0,004	+3	+0,004	+4	0	+0,038	+11
-254	-12	-0,171	-10	-0,102	-12	+0,117	+62	-0,021	-15	0	0	+0,001	+1	-0,001	-12	-51
-54	-2	+0,120	+7	-0,005	-0,6	+0,013	+7	-0,031	-23	+0,026	+24	+0,023	+23	+0,003	+36	+36
-304	-15	-0,273	-14	-0,140	-13	-0,079	-42	-0,040	-29	+0,011	+10	+0,007	+7	+0,004	+48	-1
+206	-10	+0,188	+11	-0,179	-21	-0,056	-29	+0,035	+26	0	0	0	0	0	+0,388	+120
-429	-21	-0,079	-5	+0,213	+25	-0,064	-34	+0,030	+23	-0,001	0,9	-0,003	-3	+0,002	+24	-8
+91	+4	+0,209	+13	-0,011	-1,3	+0,035	+18	+0,031	+23	-0,007	-6	-0,009	-9	+0,002	+24	+46
-74	-3	-0,302	-18	-0,161	-18	-0,036	-18	-0,005	-3	-0,003	-2	-0,001	-1	-0,002	-24	-30
+761	+38	+0,047	+3	-0,144	-17	+0,030	+16	-0,037	-28	-0,002	-1	0	0	-0,002	-24	+62
+986	+49	+0,295	+18	+0,164	-18	+0,108	+57	+0,012	+31	-0,006	-5	-0,003	-3	-0,003	-36	-4
-94	-4	-0,128	-8	+0,034	+4	±0	0	-0,011	-8	-0,002	-1	-0,001	-1	-0,001	-12	-46
-89	-4	+0,213	+13	+0,468	+55	-0,122	-65	+0,033	+24	+0,003	+2	+0,003	+3	0	-0,173	-53
-494	-24	-0,452	-9	-0,129	-15	+0,012	+6	-0,028	-20	-0,015	-14	-0,016	-16	+0,001	+12	-12

TABEAU IV.

Variations quotidiennes des différents composés azotés de l'urine par rapport à la moyenne dans la dépense azotée endogène spécifique minima (d'après les valeurs rapportées dans le Tableau II).

Volume de l'urine 2642	N total 4,724		N urée 2,102		N de NH ₃ 0,207		N aminé 0,394		N allantoiné 0,465		N créatinine 1,208		N créatine 0,430		N indéterminé 0,217		
	Ecart quotidien	Ecart p. 100	Ecart quotidien	Ecart p. 100	Ecart quotidien	Ecart p. 100	Ecart quotidien	Ecart p. 100	Ecart quotidien	Ecart p. 100	Ecart quotidien	Ecart p. 100	Ecart quotidien	Ecart p. 100	Ecart quotidien	Ecart p. 100	
— 167	— 6	— 0,920	— 19	— 0,634	— 30	— 0,004	— 1,9	— 0,087	— 22	— 0,055	— 41	— 0,479	— 14	— 0,028	— 21	— 0,064	+ 29
+ 1313	+ 49	— 0,029	— 0,6	— 0,149	— 7	— 0,048	— 23	+ 0,100	+ 25	+ 0,400	+ 21	+ 0,073	+ 6	— 0,041	— 8	— 0,093	— 42
+ 833	+ 31	+ 0,491	+ 40	+ 0,307	+ 44	+ 0,045	+ 23	+ 0,046	+ 10	+ 0,072	+ 15	+ 0,074	+ 6	+ 0,034	+ 26	— 0,080	— 36
+ 363	+ 13	+ 0,477	+ 40	+ 0,401	+ 4	— 0,021	— 10	— 0,019	— 4	+ 0,403	+ 22	— 0,013	— 1	+ 0,026	— 26	+ 0,301	+ 137
— 367	— 13	+ 0,642	+ 44	+ 0,898	+ 42	— 0,078	— 37	— 0,084	— 21	— 0,034	— 7	— 0,034	— 2,8	+ 0,044	+ 33	— 0,071	— 32
— 367	— 13	+ 0,328	+ 6	+ 0,391	+ 18	— 0,055	— 26	+ 0,089	— 22	+ 0,017	— 3	+ 0,023	+ 1,9	— 0,068	— 52	— 0,068	— 31
— 507	— 19	— 0,527	— 11	— 0,309	— 14	— 0,120	— 57	— 0,074	— 18	— 0,087	— 18	+ 0,175	+ 14	— 0,033	— 26	— 0,078	— 36
— 297	— 11	— 0,666	— 14	— 0,617	— 29	+ 0,019	+ 9	+ 0,045	+ 41	— 0,050	— 10	+ 0,065	+ 5	— 0,092	— 70	— 0,025	— 11
+ 218	+ 8	+ 0,622	+ 13	+ 0,223	+ 10	+ 0,284	+ 137	+ 0,106	+ 26	+ 0,009	+ 1,9	— 0,050	— 4	+ 0,086	+ 66	— 0,035	— 16
— 1022	— 37	— 0,449	— 8	— 0,212	— 10	— 0,023	— 41	— 0,111	— 28	+ 0,072	— 15	— 0,124	— 10	+ 0,038	+ 29	+ 0,186	+ 85

L'aspect qu'offre l'excrétion de la créatinine est tout autre. Sans doute, dans le tableau III trouvons-nous sur 13 valeurs, 2 qui s'écartent sensiblement de la moyenne (3^e et 13^e jour) et 2 également sur 10 dans le tableau IV (1^{er} et 7^e jour). Toutes les autres, au contraire, ne présentent que de très faibles oscillations autour de la moyenne malgré, parfois, de très importantes modifications de volume urinaire. Cette différence dans la manière de se comporter de la créatinine et des autres témoins du métabolisme azoté endogène nous paraît extrêmement suggestive.

Tout d'abord, cette complète indifférence de la créatinine à l'égard des fluctuations de ses voisins constitue une preuve nouvelle de ce que TERROINE a affirmé à de multiples reprises : l'indépendance entière, à l'intérieur du métabolisme azoté total, des processus générateurs de créatinine. En outre, elle indique que si l'organisme, même soumis aux conditions les plus régulières, présente des variations spontanées dans la grandeur de ses dépenses, ces variations n'affectent pas la créatinine. C'est donc qu'à côté des processus comportant une certaine marge de variations, il en est un, régulier, constant, uniforme, et qui, par conséquent, doit toucher au plus intime de la vie de l'organisme : celui qui se traduit par le rejet de la créatinine.

Cette fixité de la créatinine, en opposition avec la variabilité des autres composés, ne cadre point avec la conception de ZWARRENSTEIN [16] d'après laquelle les excrétions de créatinine et d'allantoïne seraient parallèles, les deux corps ayant la nucléïne comme précurseur commun. Au surplus les rapport quotidiens $\frac{N \text{ allantoïne}}{N \text{ créatinine}}$ calculés dans nos deux périodes de mesure ne montrent aucune constance :

D'après le Tableau I.	0,78	1,14	0,85	0,89	1,72	1,72	1,85	1,32
	1,00	1,85	1,26	1,53	1,97			
D'après le Tableau II.	0,39	0,44	0,41	0,47	0,76	0,39	0,27	0,32
	0,40	0,36						

Au total, des fluctuations quotidiennes, en valeurs absolues, étendues, non commandées par le volume urinaire et portant sur tous les composés azotés de l'urine, à la seule exception de la créatinine, traduisant ainsi des processus quantitativement variables d'un jour à l'autre.

2° *Les fluctuations quotidiennes de la répartition de l'azote urinaire.* — Peut-être serait-il possible d'admettre que les fluctuations quotidiennes des déchets azotés sont la conséquence d'oscillations spontanées de l'activité rénale et ne correspondent point à une modification d'intensité des processus intimes ? Mais alors, tout en changeant de valeur absolue, les quantités rejetées doivent conserver entre elles un même rapport. En est-il ainsi ?

Pour le savoir, nous avons procédé à deux séries de calculs. La première, dont les résultats sont réunis dans le tableau V, donne la répartition de chacune des formes de l'azote rapportées à l'azote total. La seconde, dont le tableau VI rend compte, porte sur la somme « N urée + N ammoniacal + N aminé ». En première approximation, on peut admettre que cette somme représente le métabolisme des acides aminés, et par conséquent celui des matières albuminoïdes au sens strict, indépendamment des groupements prosthétiques qu'elles peuvent contenir. Sans doute n'est-ce pas rigoureusement exact et y aurait-il plusieurs corrections à introduire : celle portant sur l'urée originaire des composés pyrimidiques, celle relative à l'atome d'azote des bases puriques qui ne se retrouve pas dans l'allantoïne et qui se dirige très probablement vers l'urée. Mais ces corrections seraient probablement de faible importance. Or, en établissant, comme nous l'avons fait dans le tableau VI, le rapport de chacun des éléments de cette somme au total nous avons une image du degré de transformation que l'organisme fait subir aux matières protéiques dégradées.

L'examen du tableau V, tout comme celui du tableau VI, nous oblige à admettre que les différents processus dont la somme constitue le métabolisme azoté total ne restent pas constamment dans un même rapport les uns avec les autres, alors que les conditions paraissent devoir assurer un régime régulier de transformation.

Ainsi, au cours d'une même période, l'azote de l'urée apporte tantôt 36 p. 100 et tantôt 55 p. 100 de l'azote total. A l'intérieur de la somme « N urée + N ammoniacal + N aminé » les proportions respectives de chaque constituant ne sont pas davantage constantes : l'urée passe de 69 à 87 p. 100, l'ammoniaque de 3,7 à 14,8, l'azote aminé de 9,0 à 20,5. Il faut avouer que ces irrégularités sont déconcertantes, que ces oscillations relèvent de causes actuellement insaisissables.

TABLEAU V.

Répartition de N urinaire en p. 100 de N total. Fluctuations quotidiennes dans la dépense azotée endogène spécifique minima (d'après le Tableau II).

N de urée	N de NH ₃	N aminé	N de urée + N de NH ₃ + N aminé	N allantoiné	N créatinine	N créatine	N indéterminé
38,5	5,3	8,0	51,8	10,7	27,0	2,6	7,3
41,6	3,4	10,5	55,5	10,2	27,4	2,5	2,6
46,1	4,8	8,3	59,2	10,2	24,5	3,1	2,6
42,3	3,5	7,2	53,0	10,9	22,9	2,9	9,9
55,8	2,4	5,8	64,0	8,0	21,8	3,2	2,7
49,3	3,0	9,5	61,8	9,5	24,3	1,2	2,9
42,7	2,0	7,6	52,3	9,0	32,9	2,3	3,3
36,5	5,5	10,8	52,8	10,2	31,1	0,9	4,7
43,4	9,1	9,3	61,8	8,8	21,6	4,0	3,4
43,9	4,2	6,5	54,6	9,1	25,1	3,9	7,0

TABLEAU VI.

Répartition de l'azote uréique, ammoniacal et aminé en p. 100 de la somme de ces trois formes. Fluctuations quotidiennes dans la dépense azotée endogène spécifique minima (d'après le Tableau II).

N de urée	N de NH ₃	N aminé	N de urée	N de NH ₃	N aminé
74,2	10,2	15,4	79,6	4,8	15,4
74,9	6,1	18,9	81,5	3,9	14,5
77,8	8,1	14,0	69,3	10,5	20,5
79,7	6,7	13,5	70,1	14,8	15,0
87,1	3,7	9,0	80,6	7,8	12,0

Leur existence n'en laisse pas moins la possibilité d'amorcer dès maintenant certaines discussions auxquelles nous donnerons ultérieurement plus d'ampleur. Telle, par exemple, celle relative aux causes des variations de l'ammoniaque. Très justement, POLONOWSKY et BOULANGER [8] ont attiré l'attention sur l'absence d'un parallélisme rigoureux entre la réaction de l'urine et l'excrétion de NH_3 ; ils ont donné de cette absence des exemples frappants. Elle ressort nettement de la présente étude, si l'on met en regard, comme nous le faisons ci-dessous, le pH qui lui aussi présente des oscillations spontanées et le pourcentage de l'azote ammoniacal soit par rapport à N total, soit par rapport à la somme « N urée + N ammoniacal + N aminé ».

p H	8,9	8,6	8,7	8,7	9,0	8,7	8,7
	8,6	8,2	8,4				
N de NH_3 en p. 100 de N total	5,3	3,4	4,8	3,5	2,4	3,0	2,0
	5,5	9,1	4,2				
N de NH_3 en p. 100 de la somme	10,3	6,1	8,1	6,7	3,7	4,8	3,9
« N urée + N de NH_3 + N aminé »	10,5	14,8	7,8				

Sans doute, la proportion la plus faible d'ammoniaque (2,4 p. 100 de N total) accompagne-t-elle la réaction la plus alcaline (p H, 9.0). Mais cela paraît bien être un hasard : des proportions beaucoup plus élevées d'ammoniaque sont rejetées à pH 8,9, et lorsque le pH oscille de 8,6 à 8,7 l'ammoniaque varie de 2,0 à 5,5. Si donc, comme cela est incontestablement établi, l'excrétion ammoniacale est sous la dépendance de la relation entre les générateurs d'acides et les générateurs de bases libérés au cours du métabolisme — endogène ou exogène — d'autres facteurs sont à considérer pour expliquer le taux de son excrétion.

3° *La dépense azotée endogène spécifique minima peut-elle constituer une base fixe de comparaison pour les études de métabolisme azoté ?* — Les constatations consignées jusqu'ici sont-elles de nature à nous faire abandonner notre programme de travail devant la difficulté de saisir une base fixe de comparaison ? Heureusement non. Nous définirons facilement cette base si, au lieu de nous adresser aux déterminations quotidiennes, nous faisons appel aux valeurs moyennes de périodes suffisamment longues.

C'est là une assertion que justifie pleinement les données ci-dessous calculées d'après le tableau I et qui représentent les

moyennes des 7 premiers jours de la période, puis celles des 6 jours suivants, puis enfin celles de la période totale.

	N total	N urée	N de NH ³	N de l'al- lantoïne	N de la créatinine
7 premiers jours	1,590	0,806	0,187	0,127	0,101
6 derniers jours	1,582	0,876	0,186	0,142	0,095
Période totale	1,587	0,838	0,187	0,134	0,098

Toutes les différences quotidiennes s'évanouissent. En conséquence, si les raisons des fluctuations restent obscures, ces fluctuations n'imposent point l'abandon de notre étude. Mais elles nous obligent, pour sa poursuite efficace, à ne faire porter nos discussions que sur des périodes expérimentales aussi étendues que possible.

Conclusions.

1. Lors d'une alimentation couvrant largement tous les besoins, sauf le besoin azoté, composée de manière à réduire le métabolisme azoté endogène spécifique à sa valeur minima, et administrée pendant une longue période, ni les quantités en valeur absolue des divers représentants urinaires du métabolisme azoté autres que la créatinine, ni la répartition de ces corps par rapport à l'azote total ne sont constantes. Elles présentent au contraire des fluctuations quotidiennes étendues.

Ces fluctuations s'évanouissent si l'on compare, non plus des valeurs quotidiennes, mais les moyennes de périodes suffisamment longues. L'excrétion des représentants urinaires du métabolisme azoté dans le minimum de dépense endogène spécifique constitue donc une base fixe de comparaison pour toute étude de métabolisme azoté.

2. La constance d'excrétion de la créatinine dans la dépense azotée minima s'oppose à la variation des autres constituants azotés de l'urine. La créatinine est donc le terme ultime d'un processus dont la remarquable régularité décèle une opération fondamentale de l'organisme.

3. Il n'y a aucun parallélisme entre les oscillations spontanées du pH urinaire et les variations de l'excrétion ammoniacale.

BIBLIOGRAPHIE.

1. CHRISTMAN (A. A.). — Purine metabolism III Diet and caging as factors in the allantoin excretion of the rabbit. *Journ. of biol. Chem.*, 1930, **86**, 477-489.
2. DEUEL (K. J.), BOOTHBY (W. M.) and SANDIFORD (I.). — A study of the nitrogen minimum. The effect of a sixty-three days of a protein-free diet on the nitrogen partition products in the urine and on the heat production, *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **76**, 391-406.
3. DORNER. — Zur Bildung von kreatin und kreatinin in organismus, besonders der Kaninchen. *Ztschr. für. physiol. Chem.*, 1907, **52**, 225-278.
4. HOWE (P. E.), MATTIL (H. A.) and HAWK (P. B.). — Fasting studies VI. Distribution of nitrogen during a fast of one hundred and seventeen days. *Journ. of biol. Chem.*, 1912, **44**, 103-127.
5. MAC COLLUM (E. V.) and HOAGLAND (D. R.). — Studies of the nitrogenous metabolism of the pig as modified by various factors. I The effects of acid and basic salts, and of free mineral acids on the endogenous nitrogen metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1913, **16**, 299-315.
6. MAC COLLUM (E. V.) and STEENBOCK (H.). — On the creatine metabolism of the growing pig. *Journ. of biol., Chem.*; 1912, **43**, 209-219.
7. MENDEL (L. B.) and ROSE (W. C.). — Experimental Studies on creatine and creatinine. I. The rôle of the carbohydrates in creatine and creatinine metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1911, **40**, 213-253.
8. POLONOWSKI M.) et BOULANGER (P.). — L'élimination ammoniacale urinaire au cours des différents régimes azotés. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, 211-232.
9. SMITH (M.). — The minimum endogenous nitrogen metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1926, **68**, 15-31.
10. TERROINE (E. F.), BONNET (R.), DANMANVILLE (P.) et Mlle MOURROT (G.). — Contribution à la connaissance de la physiologie de la créatinine et de la créatine. I. L'excrétion de la créatinine et de la créatine dans la dépense azotée minima et dans l'inanition. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1932, **14**, 12-46.
11. TERROINE (E. F.) et Mme MAHLER-MENDLER (A. M.). — Le métabolisme de l'azote pendant la croissance. *Arch. int. Physiol.*, 1927, **28**, 101-224.
12. TERROINE (E. F.) et Mlle REICHERT (Th.). — De l'action des sels sur le métabolisme azoté. Influence des substances minérales sur

le quotient du métabolisme azoté endogène. *Arch. int. Physiol.*, 1909, 32, 337-373.

- 13 TAYLOR (E. F.) et MISS SORG-MARTER (H.). — Loi quantitative de la dépense azotée minima des homéothermes ; validité interspécifique. *Arch. int. Physiol.*, 1909, 29, 121-131.
- 14 TAYLOR (E. F.). — Sur les phénomènes métaboliques, *Arch. int. Physiol.*, Suppl. Bd., 1910, 249-285.
- 15 ZILLER (H.). — Einfluss von Häm und Kollagen auf den Energieverbrauch der Muskel-Membran. *Arch. f. Physiol.*, 1914, 24, 228.
- 16 ZILVERMAN (H.). — Sur les phénomènes de la combustion métabolique. *Berlin Jour.*, 1925, 29, 743-755.

CHAPITRE DEUXIEME.

La dépense azotée endogène spécifique minima au cours de la croissance.

§ 1. — Objet du travail.

La diminution de la dépense azotée endogène au cours de la croissance offre un important problème à résoudre. Mme SORGMATTER [12] a constaté, en effet, que des sujets de même espèce mais d'âge et de taille très différents présentent, par unité de poids, une dépense azotée minima d'autant plus faible que leur poids est plus élevé. Etendant aux variations intraspécifiques les conclusions qu'avec TERROINE [15] elle avait préalablement fondées sur l'étude des représentants adultes des diverses espèces homéothermes, elle affirme que, dans ce cas également, la dépense azotée est fonction de la dépense énergétique, que le rapport entre dépense azotée et dépense énergétique reste constant.

Mais il s'agit ici d'une observation globale. A cette diminution de la perte azotée totale qui s'opère cependant que la taille s'accroît, tous les constituants azotés excrémentitiels concourent-ils également ? Au contraire, les variations de ces constituants sont-elles différentes ? Y aurait-il même à distinguer parmi eux deux groupes : les uns marquant le même caractère dégressif que la perte totale, les autres restant constants ?

Les données acquises, beaucoup trop restreintes, permettent à peine de discuter ce problème. Toutefois, elles laissent entrevoir que la marche des opérations, dont l'ensemble constitue le métabolisme azoté, n'est peut-être pas la même pour toutes. Les faits aujourd'hui connus sur l'excrétion des produits ultimes du métabolisme des purines et sur celle de la créatinine permettent de mettre en doute l'existence d'une évolution parallèle des divers processus du métabolisme azoté au cours de la croissance.

Quant au métabolisme purique, des indications précises se dégagent des travaux fondamentaux de HUNTER, GIVENS et GUION [6, 7]. Ces auteurs mesurent l'excrétion purique endogène d'un grand nombre d'espèces animales. Si on relève, comme nous l'avons fait ci-dessous, les nombres relatifs à des sujets de même espèce, mais de taille différente, on voit que la quantité, rejetée par kg./24 heures, d'azote d'origine purique est d'autant plus faible que le poids de l'animal est plus élevé :

Animal	Poids (en kg.)	N purine + N allantoiné par kg./24 h. (en g.)
Rat.....	0,078	0,0401
—	0,250	0,019
Chien.....	3,5	0,0305
—	18,0	0,016
Porc.....	9,5	0,040
—	25,4	0,012

La variation serait donc de même sens que celle de l'azote total. Malheureusement, en l'absence de toute détermination de la perte endogène spécifique d'azote total, on ne peut savoir s'il existe un rapport constant entre la dégradation purique et celle des autres éléments du métabolisme azoté.

Les faits relatifs à la créatinine, très nombreux, sont peu cohérents. Nous ne referons point ici une bibliographie, qu'on trouvera dans l'ouvrage de HUNTER [5], des travaux parus jusqu'en 1928 sur la variation du coefficient de créatinine avec l'âge. Pour l'Homme, il semble se dégager, du tableau qui groupe les résultats (*loc. cit.*, p. 123), et tout au moins à premier examen, que la production de créatinine, par kg. de poids corporel, est plus élevée chez l'adulte que chez l'enfant ; qu'elle s'accroît plus ou moins régulièrement à partir de la croissance. La créatinine évoluerait donc en sens opposé aux corps puriques. Mais cette conclusion est loin d'être solidement assise. Tout d'abord, dans le tableau précité, on peut parfaitement relever par comparaison de certains auteurs les mêmes valeurs extrêmes à tout âge : de 5,4 à 11,7 chez le sujet masculin adulte d'après SHAEFFER ; de 3,7 à 11,2 chez l'enfant de même sexe de 2 à 13 ans d'après LORENZINI ; de 10,1 à 11,4 d'après SCHENCK.

De surcroît, d'après les études les plus récentes de GAROT « le taux d'excrétion de la créatinine, rapportée au kilo, diminue avec les progrès de l'âge et de la taille, passant de 27,54 chez le nourrisson à 16,79 chez l'adulte au delà de cinquante ans » [3].

Les résultats sont tout aussi peu convaincants pour les animaux autres que l'Homme. Pour le jeune Chien, HARDING et GAEBLER donnent 7,1 — 9,7 et OESTERBERG et WOLF, 7,0 — 8,2 pour le Chien adulte. Chez le Rat jeune : FOLIN et MORRIS relèvent 8,2 — 11,5 ; MORGAN et OSBORNE 11,3 — 16,1 ; MITCHELL et CARMANN 20 — 33 ; MITCHELL, BEADLES et KEATH 17 — 28 alors que l'adulte rejetterait d'après FOLIN et MORRIS 14,7 — 15,5 et d'après MORGAN et OSBORNE 11,3 — 16,3. Aucune distinction ne peut être fondée, dans ces derniers cas, sur l'âge des sujets. On ne peut donc savoir, à l'heure actuelle, si la créatinine varie en fonction de la taille, dans le même sens que l'azote total ou si son coefficient d'excrétion présente des variations entièrement indépendantes de celles des autres éléments du métabolisme azoté.

Or des données précises sur l'intensité comparée de l'excrétion des divers représentants urinaires du métabolisme azoté, à des moments différents de la croissance, permettraient de résoudre cette question de grand intérêt : liaison nécessaire ou indépendance des divers processus endogènes.

Si, au cours de la croissance, alors que s'abaisse fortement la dépense azotée totale cependant que le poids s'élève, tous les composés azotés de l'urine diminuent simultanément et dans une même proportion, aucune conclusion certaine ne sera possible. En effet, on pourra également penser, ou qu'il existe un lien intime entre tous les processus dont ces composés marquent l'aboutissement, ou que ces processus, tout en étant entièrement indépendants les uns des autres, subissent une même réduction sous l'influence d'une cause commune.

Il en ira tout autrement si la répartition des différents éléments de l'excrétion azotée totale varie au cours de la croissance, si tous ne participent pas, ou ne participent pas à un même degré, à la réduction de la dépense azotée. Dans ce cas, nous serons autorisés à conclure qu'évoluant différemment, n'obéissant pas dans une même mesure aux mêmes causes, les diverses opérations qui constituent le métabolisme endogène sont distinctes, autonomes.

Ce sont là les préoccupations principales qui sont à l'origine de notre étude du métabolisme azoté endogène dans la croissance.

Au total :

Aux diverses étapes de la croissance d'un même sujet, et au cours de périodes pendant lesquelles le métabolisme azoté est amené au niveau minimum de la dépense endogène spécifique grâce à un régime alimentaire approprié ;

Rechercher si la chute — préalablement observée — de la dépense azotée totale en fonction du poids lorsque la taille s'accroît s'observe également sur tous les composés azotés de l'urine ou si, au contraire, les uns et les autres se comportent différemment, la différence traduisant une autonomie plus ou moins marquée des multiples processus dont l'ensemble constitue le métabolisme azoté total ;

tel est l'objet principal de notre travail sur la croissance.

§ 2. — Technique.

Pour déterminer, sur un même sujet, l'influence de variations importantes de la taille, il fallait évidemment s'adresser à une espèce animale à croissance extrêmement rapide. Ici encore, le Porc, qui peut gagner plus de 100 kg. en moins d'un an, est l'animal de choix.

Les sujets expérimentés, pris très jeunes, ont donc reçu une alimentation mixte abondante permettant leur développement normal. De temps à autre, cette alimentation est interrompue. Elle est alors remplacée par la ration sans matières protéiques, du type adopté pour nos recherches. Seule la quantité varie de manière à toujours assurer avec certitude la couverture de tous les besoins, sauf ceux d'azote.

Toutes les techniques employées sont celles antérieurement indiquées.

§ 3. — Résultats expérimentaux.

Les recherches ont porté sur deux sujets pris lorsqu'ils pèsent de 12 à 14 kg. et conservés jusqu'à 132 kg. Cette augmentation de poids a demandé 10 mois chez le premier sujet, 8 mois et demi chez le second.

Les résultats de toutes les mesures sont consignés dans les tableaux I à VI. Les première et dernière périodes du Porc n° 1 ont été déjà utilisés dans le précédent chapitre pour la discussion

de l'existence des fluctuations quotidiennes d'excrétion et leur signification. Nous n'avons donc point à nouveau rapporté les résultats ici, nous contentant de faire appel aux valeurs moyennes lors de la discussion des questions posées.

Dans bon nombre de cas, nous avons éliminé du calcul des moyennes une partie importante des mesures. C'est qu'il était alors visible, par la grandeur de l'excrétion azotée totale, que l'animal n'était point encore arrivé au niveau minimum de sa dépense endogène.

En dehors des questions qui font l'objet du présent travail, deux points méritent de retenir l'attention.

L'un n'est qu'une confirmation des faits antérieurement acquis : lorsque le régime privé de matières protéiques est longuement prolongé, l'excrétion de créatine diminue progressivement ; dans certains cas même la créatine ne figure plus parmi les constituants de l'urine.

L'autre est relatif à l'excrétion de l'allantoïne, témoin du métabolisme purique. RAIZISS, DUBIN et RINGER [9] ont montré que, lors d'une alimentation sans purines, le niveau de l'excrétion purique endogène n'est atteint qu'après un temps assez long. Or, les problèmes que nous tentons de résoudre exigent, pour tous les composés azotés, la certitude d'être au niveau constant de la production endogène. Les valeurs réunies dans les tableaux ne laissent aucun doute à cet égard, pas plus pour l'allantoïne que pour les autres substances. Sans doute trouve-t-on naturellement les fluctuations quotidiennes préalablement signalées ; mais il s'agit bien d'oscillations de sens inverse autour d'une moyenne et non d'une diminution progressive. La constance de dégradation endogène est donc bien atteinte pour les corps puriques comme pour tous autres composés azotés.

§ 4. — Discussion des résultats.

Pour employer aisément les résultats acquis à la discussion des problèmes posés, nous avons réuni dans le tableau VII pour le Porc n° 1, le Tableau VIII pour le Porc n° 2, et pour toutes les périodes étudiées : les quantités quotidiennes moyennes, en valeur absolue, de chaque corps excrété ; la quantité quotidienne rejetée par kg. d'animal ; la proportion relative de chacun des composés azotés par rapport à l'azote total,

TABLEAU II.

Pore n° 1. — Troisième période. — Poids : au début, 39 kg. ; à la fin, 42 k5.

Dates	N ingéré g.	Urine cm ³	N urinaire total g.	N de NH ₃ g.	N aminé g.	N allantoiné g.	N créatinine totale g.	N créatinine par forme g.	N créatine g.	N indéterminé g.	pH
Alimentation protéique											
2 5-29.....	16,820	2500	13,592	10,908	0,506	0,578	0,682	0,404	0,375	0,029	0,514
3 —	6,230	2400	4,725	2,639	0,361	0,705	0,361	0,401	0,373	0,028	0,558
4 —	3,100	2085	3,663	1,946	0,239	0,260	0,356	0,443	0,406	0,037	0,419
5 —	1,126	2080	2,256	0,936	0,236	0,286	0,231	0,393	0,361	0,032	0,288
Alimentation glucidique											
6 5-29.....	0,500	3225	2,819	1,246	0,369	0,403	0,237	0,395	0,364	0,031	0,169
7 —	0,500	2365	1,837	0,566	0,182	0,221	0,320	0,371	0,362	0,029	0,177
8 —	0,500	2820	1,986	0,629	0,189	0,229	0,284	0,435	0,401	0,034	0,210
9 —	0,500	2160	1,518	0,497	0,095	0,189	0,263	0,392	0,364	0,028	0,082
10 —	0,500	2280	1,469	0,334	0,141	0,183	0,285	0,377	0,377	0,010	0,139
11 —	0,500	2740	1,653	0,383	0,183	0,239	0,301	0,419	0,382	0,037	0,128
12 —	0,500	2370	1,695	0,339	0,281	0,281	0,242	non dosé	non dosé	non dosé	—
13 —	0,500	2520	1,460	0,316	0,185	0,220	0,258	0,416	0,394	0,022	0,065
Valeurs moyennes :											
			1,559	0,374	0,171	0,222	0,269	0,403	0,379	0,024	0,104

TABEAU III.

Porc n° 4. — Quatrième période. — Poids : au début, 76 kg. ; à la fin, 76 kg., 500.

Dates	N ingéré g.	Urine cm ³	N urinaire total g.	N urée g.	N de NH ₃ g.	N aminé g.	N allantoiné g.	N créatinine totale g.	N créatinine préformée g.	N créatine g.	N indéterminé g.	pH
Alimentation glucidique												
1-7-29.....	0,460	2350	3,799	1,605	0,476	0,338	0,312	0,647	0,604	0,043	0,441	8,2
2 —	0,460	2390	3,996	1,450	0,409	0,408	0,298	0,692	0,653	0,039	0,784	8,2
3 —	0,460	2050	3,831	1,530	0,351	0,307	0,221	0,731	0,692	0,039	0,691	8,4
4 —	0,460	2220	2,983	0,953	0,264	0,305	0,225	0,835	0,763	0,072	0,401	8,4
.....												
5 —	0,460	2335	2,458	0,551	0,229	0,321	0,265	0,765	0,719	0,046	0,325	8,1
6 —	0,460	2085	2,151	0,408	0,209	0,175	0,224	0,744	0,713	0,031	0,391	8,3
7 —	0,460	2935	1,817	0,348	0,151	0,348	0,210	0,719	0,671	0,048	0,389	8,3
8 —	0,460	2420	1,937	0,346	0,136	0,285	0,216	0,694	0,664	0,030	0,360	8,3
9 —	0,460	2250	1,887	0,241	0,127	0,278	0,253	0,731	0,701	0,030	0,257	8,3
10 —	0,460	2130	2,418	0,532	0,088	0,226	0,281	0,715	0,686	0,029	0,576	8,4
11 —	0,460	1810	2,432	0,338	0,158	0,262	0,275	0,691	0,642	0,049	0,706	8,3
Valeurs moyennes :												
			2,457	0,399	0,457	0,256	0,246	0,722	0,685	0,036	0,375	

TABLEAU VII.

Porc n° 1.

N° de la période	Poids moyen de l'animal	N urinaire total	N de urée	N de NH ³	N aminé	N allantéine	N créatinine totale	N créatinine préformée	N créatine	N indéterminé
	kg.									
Valeurs absolues, en g. par jour (moyennes de chaque période)										
I.	14,5	1,587	0,838	0,287	—	0,134	0,106	0,098	0,008	—
II. ...	18,25	1,706	0,769	0,088	0,216	0,192	0,146	0,131	0,015	0,295
III.	40,5	1,559	0,374	0,171	0,222	0,269	0,403	0,379	0,024	0,094
IV.	76,25	2,157	0,399	0,157	0,256	0,246	0,722	0,685	0,036	0,377
V.	109,25	4,005	1,232	0,434	0,306	0,468	1,227	1,175	0,052	0,342
VI.	132,25	4,724	2,102	0,207	0,394	0,465	1,337	1,208	0,130	0,217
Valeur en g. par kg/24 heures										
I.	14,5	0,109	0,057	0,022	—	0,0092	0,0073	0,0067	0,0005	—
II.	18,25	0,093	0,053	0,004	0,011	0,010	0,008	0,0071	0,0008	0,015
III.	40,5	0,038	0,009	0,004	0,005	0,0066	0,0099	0,0093	0,0005	0,0013
IV.	76,25	0,028	0,005	0,002	0,003	0,0032	0,0094	0,008	0,0004	0,004
V. ...	109,25	0,036	0,011	0,003	0,002	0,0042	0,011	0,010	0,0004	0,003
VI.	132,25	0,035	0,015	0,0015	0,003	0,0035	0,010	0,0099	0,0009	0,0014
Répartition en p. 100 de N urinaire total										
I.	14,5	—	52,8	11,7	—	8,4	6,6	6,1	0,5	—
II.	18,25	—	43,8	4,8	12,6	11,2	8,5	7,1	1,4	17,2
III.	40,5	—	24,0	10,9	14,2	17,3	25,8	24,3	1,5	6,5
IV.	76,25	—	18,4	7,2	11,8	11,4	33,4	31,7	1,7	17,4
V.	109,25	—	30,7	10,8	7,6	11,6	30,6	29,3	1,3	8,5
VI.	132,25	—	44,4	4,4	8,3	9,8	28,3	27,7	0,6	4,5

TABLEAU VIII.

Porc n° 2.

N° de la période	Poids moyen de l'animal	N urinaire total	N de urée	N de NH ₃	N aminé	N allantoïne	N créatinine totale	N créatinine préformée	N créatine	N indéterminé
	kg.									
Valeurs absolues, en g. par jour (moyennes de chaque période).										
I.....	13,25	1,333	0,613	0,074	0,154	0,169	0,128	0,110	0,018	0,261
II.....	66	2,328	0,639	0,163	0,484	0,409	0,466	0,466	0	0,161
III.....	88,5	4,124	2,242	0,142	0,454	0,535	0,632	0,632	0	0,144
IV.....	132	4,36	2,04	0,14	0,49	0,50	0,90	0,88	0,02	0,270
Valeurs en g. par kg./24 heures										
I.....	13,25	0,100	0,046	0,005	0,011	0,012	0,009	0,008	0,001	0,014
II.....	66	0,035	0,0097	0,002	0,007	0,006	0,007	0,007	0	0,002
III.....	88,5	0,047	0,026	0,0016	0,005	0,006	0,007	0,007	0	0,001
IV.....	132	0,033	0,015	0,0010	0,0037	0,0037	0,0058	0,006	0,0001	0,002
Répartition en p. 100 de N urinaire total										
I.....	13,25	—	45,9	5,5	11,5	12,6	9,6	8,2	1,3	14,6
II.....	66	—	27,4	7,0	20,7	17,5	19,9	19,9	0	6,9
III.....	88,5	—	54,3	3,4	11,0	12,9	15,3	15,3	0	3,5
IV.....	132	—	46,7	3,2	11,2	11,4	20,6	20,1	—	6,1

1. *La comparaison de deux sujets de même poids justifie-t-elle le choix du minimum de dépense azotée endogène spécifique comme base de recherche ?* — Pour les raisons données dans le précédent chapitre, il nous a paru à la fois rationnel et possible d'adopter le minimum de la dépense azotée endogène spécifique comme base de comparaison pour toute étude de métabolisme azoté. Mais ce choix ne sera définitivement justifié que si des sujets de même espèce, de même poids, fournissent des résultats très voisins. Les mesures rapportées dans ce travail permettent de voir qu'il en est bien ainsi. En effet, à deux moments de leur étude, les sujets examinés sont parfaitement comparables : pendant la première période, ils pèsent respectivement 14 kg.,5 et 13 k.,25 et pendant la dernière 132 kg. et 132 kg.,25.

Si, comme nous l'avons fait ci-dessous, on place côte à côte les quantités quotidiennes excrétées, rapportées au kg. de poids corporel, pour chacune de ces périodes, il se dégage de ce rapprochement, sinon une identité pour tous les corps dosés, tout au moins l'existence d'une très grande proximité.

	N total	N de urée	N de NH ³	N aminé	N de l'allantoïne	N de la créatinine
<i>Première période</i>						
Sujet n° 1...	0,109	0,057	0,012	—	0,0092	0,0067
Sujet n° 2...	0,100	0,046	0,005	0,011	0,012	0,008
<i>Dernière période</i>						
Sujet n° 1...	0,035	0,015	0,0015	0,003	0,0035	0,009
Sujet n° 2...	0,033	0,015	0,0010	0,0037	0,0037	0,006

Sans doute, y aura-t-il lieu de tenir toujours compte des variations individuelles car le poids, auquel on rapporte, n'a pas la même signification chez tous les sujets par suite, soit de la plus ou moins grande abondance des réserves grasses, soit du degré de développement relatif des muscles, des viscères et du squelette. TERROINE, BONNET, DANMANVILLE et Mlle G. MOUROT [13] ont signalé chez des animaux de poids très voisin, des différences assez sensibles dans la grandeur de la dépense azotée totale. Le mieux, dans toute recherche portant sur l'influence d'une cause déterminée sur le métabolisme, sera toujours de prendre comme témoin le sujet étudié lui-même. Mais il est nécessaire de constater, comme nous venons de le faire, que les différences séparant les individus peuvent être infimes. Ainsi se trouve pleinement justifié le choix de notre base de comparaison. En outre, sans vouloir apporter sur ce point une conclusion définitive, il semble bien, tant d'après les résultats présentés ici que d'après des mesures en cours, que les différences individuelles sont beaucoup moins sensibles, pour des sujets de même poids, chez l'adulte que chez le jeune. Il se pourrait, en effet, que les relations entre les tissus, très voisines chez les adultes normaux, fussent plus variables chez les animaux en voie de développement.

2. *Dépense azotée et dépense énergétique.* — Les observations faites jusqu'ici justifient-elles les conclusions tirées par

Mme SORG-MATTER [12] de l'étude des espèces de petite taille ? En d'autres termes, la diminution importante de dépense azotée endogène observée, lorsqu'on passe d'un individu jeune à un sujet adulte et de poids plus considérable, est-elle accompagnée par un abaissement de même ordre de la dépense énergétique ? Sans doute, n'avons-nous point procédé à la mesure des dépenses d'énergie. Mais nous pouvons emprunter à DEIGHTON [1] les valeurs acquises par lui dans une étude poursuivie sur le Porc pendant tout le cours de la croissance. Fort heureusement, il a déterminé la dépense énergétique totale de sujets de poids très voisins de ceux dont nous avons mesuré la dépense azotée endogène. En particulier, on trouve chez DEIGHTON les valeurs ci-dessous :

Poids de l'animal (en livres).....	28	278	303
Production calorique par minutes (cal.).....	0,47	1,73	1,71

Transformant les livres en kg., calculant alors la dépense totale par 24 heures, puis par kg./24 heures, on obtient :

Poids	Calories par 24 heures	Calories par kg./24 heures
12,5	676	54
125,2	2491	18
136,2	2462	
moy. = 130,7		moy. = 2476

Les deux sujets examinés par nous pèsent respectivement 14 kg.,5 et 13 kg.,25 dans la première période, 132 kg. et 132 kg.,25 dans la seconde. Les données de DEIGHTON et les nôtres peuvent donc être simultanément utilisées pour calculer le rapport qui nous intéresse :

Dépense azotée par kg./24 h.		Dépense énerg. par kg./24 h. . $\frac{A}{B} \times 1000$	
A		B	
Sujet n° 1...	14 kg.	0,109	54
	132 kg.	0,035	18
Sujet n° 2...	13 kg.,2	0,100	54
	132 kg.	0,033	18
			2,0
			1,9
			1,8
			1,8

Les faits présentement acquis sont donc en complet accord avec les observations antérieures. A première vue, les valeurs

obtenues pour le rapport paraissent légèrement inférieures à celles trouvées par Mme SORG-MATTER chez les animaux de petite taille, valeurs oscillant autour de 2,3. Cette différence n'est qu'apparente. Elle tient à ce que, dans le cas présent, l'azote fécal n'est point entré en ligne de compte. Si l'on se reporte, pour des sujets de 12 à 14 kg., aux multiples études de TERROINE et de ses collaborateurs, on constate un rejet d'azote par les matières fécales, lors d'une alimentation sans matières protéiques, qui atteint environ 0 g.,018 par kg./24 h. En faisant la somme des pertes pour les deux animaux étudiés, on obtient alors :

	Perte urinaire de N	Perte fécale de N	Dépense azotée totale A	Dép. éner. totale B	$\frac{A}{B} \times 100$
Sujet n° 1..	0,109	0,018	0,127	54	2,3
Sujet n° 1..	0,100	0,018	0,118	54	2,1

La valeur du rapport est donc la même que celle qu'ont trouvée TERROINE et Mme SORG-MATTER chez la Souris, le Rat, le Pigeon, le Coq, le Lapin, le Chien et l'Homme. En conséquence, la loi formulée par eux vaut donc pour des animaux dont le poids varie dans la proportion de 1 à 8800 (de 15 g. chez la Souris à 132 kg. chez le Porc), dont la production calorique varie dans la proportion de 1 à 40 (270 cal par kg./24 h. chez la Souris, 18 chez le Porc). Il n'est donc pas douteux qu'elle exprime avec exactitude les liens qui relie, dans toute la série des homéothermes, la dépense azotée à la dépense énergétique.

3. Les différences de répartition des divers éléments de la dépense azotée endogène spécifique en fonction de la taille.

— L'examen des tableaux VII et VIII montre que la chute du taux de l'excrétion azotée, rapportée au kg. d'animal, ne se poursuit pas régulièrement avec l'accroissement de la taille. Les causes de cette irrégularité ne nous apparaissent pas clairement. Les sujets, abondamment nourris, ont fait de très importantes réserves grasses. L'augmentation de poids ne traduit peut-être pas les mêmes formations à tout moment. Peut-être la formation des tissus actifs est-elle plus considérable à certaines époques qu'à d'autres ?

Pour ces raisons, il nous paraît que la question de savoir si la chute de la dépense azotée s'observe ou non sur tous les élé-

ments de cette dépense serait plus utilement discutée par la seule considération des périodes extrêmes. Nous y gagnerons en outre la possibilité de comparer, en valeur absolue, les résultats acquis sur les deux sujets puisque ces périodes correspondent à des états sensiblement identiques chez l'un et l'autre.

Nous avons donc placé ci-dessous parallèlement: les excré-
tions par kg./24 h. des périodes extrêmes, le poids ayant varié
dans la proportion de 1 à 10, et le rapport de ces excréctions.

	N total	N de l'urée	N de urée + N de NH ³ + N aminé	N allan- toïne	N créa- tinine
Sujet 1.					
Période 1. 14kg.,5	0,109	0,057	> 0,069	0,0092	0,0067
Période 6. 132 kg.	0,35	0,015	0,0195	0,0035	0,009
Rapport des va- leurs de la période 6 à celles de la pé- riode 1.	0,32	0,26	0,28	0,38	1,3
Sujet 2.					
Période 1. 13 kg.,2	0,100	0,046	0,062	0,012	0,009
Période 4. 132 kg.	0,033	0,015	0,0197	0,0037	0,0068
Rapport des va- leurs de la période 4 à celles de la pé- riode 1.....	0,33	0,32	0,31	0,30	0,75

Les résultats sont frappants et permettent une conclusion indiscutable. Tous les éléments de la dépense azotée totale, sauf la créatinine, participent au sort de la dépense totale. L'urée, la somme « N urée + N de NH³ + N aminé » qui figure grossièrement le métabolisme protéique, l'allantoïne qui représente le métabolisme des purines tombent tous dans la proportion de 3 à 1 tout comme le fait l'excrétion azotée totale. En revanche la créatinine n'a pas varié sensiblement : légère augmentation chez le premier animal, diminution de même grandeur chez le second.

L'examen des tableaux VII et VIII montre d'ailleurs que les différences très médiocres qui séparent les taux d'excrétion de ce corps ne présentent aucune orientation systématique et donnent au contraire l'impression d'oscillations faibles autour d'une constante.

Bien entendu, il résulte de ce fait que la part de la créatinine, faible dans la dépense azotée totale du sujet jeune — de 6 à 8 p. 100 — devient considérable chez l'animal de grande taille — de 20 à 28 p. 100. Nous rejoignons ici les proportions trouvées par ZELLER [16], GRAHAM et POULTON [4], ROBINSON [10], SMITH [11], DEUEL, SANDIFORD et BOOTHBY [2] dans la dépense azotée endogène spécifique de l'Homme adulte.

Ainsi les processus qui aboutissent à l'urée, à l'ammoniaque et aux acides aminés, c'est-à-dire le métabolisme protéique ; ceux générateurs d'allantoïne, c'est-à-dire le métabolisme purique offrent des variations simultanées. Ils sont, par conséquent, liés dans la même mesure à la dépense énergétique. Si, au lieu d'établir le rapport de l'azote total à la production calorique comme nous venons de le faire, nous calculions, pour les deux périodes, les rapports respectifs de la somme « N urée + N de NH_3 + N aminé » et de l'allantoïne à la dépense d'énergie, nous obtiendrions également des valeurs constantes.

Il n'en est nullement de même avec la créatinine. Une fois de plus les phénomènes qui engendrent cette substance manifestent leur indépendance à l'égard des autres éléments du métabolisme azoté. Comment expliquer cette indépendance ? Comment admettre que des variations dans l'intensité du fonctionnement qui se traduisent par la diminution de la dépense énergétique aient pour conséquence une diminution corrélative de l'usure des matières albuminoïdes et des composés puriques sans que s'observent des modifications correspondantes dans l'usure des corps dont la créatinine est le déchet. Et cela surtout après les résultats apportés par TERROINE et GAROT [14] dans l'étude des variations interspécifiques de l'excrétion de créatinine. Ces auteurs constatent, en effet, que du Rat à la Vache, en passant par toute une série d'espèces de poids intermédiaires, le rejet de créatinine suit la production calorique et s'abaisse avec elle : de 60 mg. par kg./24 h. chez le Rat, il tombe à 23 chez l'Homme, 16 chez la Vache.

Mais tandis que TERROINE et Mme SORG-MATTER montrent que, dans toute la série, le rapport entre dépense azotée endogène et dépense énergétique est une constante, il n'en est pas de même pour le rapport entre créatinine et dépense énergétique. La chute de la créatinine, lorsqu'on passe progressivement de petits animaux à des espèces de grande taille, est beaucoup moins rapide que celle de la production calorique.

Les deux faits — abaissement plus lent de l'excrétion de la créatinine que de celle de l'azote total lors de l'élévation interspécifique de la taille ; maintien d'une même excrétion au cours de la croissance d'un même sujet — ne comportent-ils pas la même explication ?

Dans les deux cas en effet, la proportion relative de la masse musculaire par rapport à la masse viscérale est très nettement plus élevée chez les sujets de grande taille. On pourrait alors imaginer que la production de créatinine est soumise aux variations de la dépense énergétique, comme tous les éléments du métabolisme azoté, mais que résultant à peu près uniquement de l'activité du muscle, elle l'est également à la masse du tissu musculaire. Et tandis que sa production diminue par abaissement de l'intensité du fonctionnement général de l'organisme, elle augmente par suite de la part plus grande que prend le muscle dans le métabolisme total. Elle constituerait donc, comme le voulait N. PATON [8], un indice du catabolisme musculaire.

La loi qui gouverne l'excrétion de la créatinine devrait alors s'exprimer par une formule dans laquelle interviendraient, en sens inverse, dépense énergétique et masse musculaire. C'est à rechercher s'il en est bien ainsi, si l'on peut formuler une telle loi, que sont consacrées nos recherches en cours.

Conclusions.

1. La comparaison d'animaux de même poids, recevant une alimentation sans matières protéiques, amenant à sa valeur minima leur dépense azotée endogène spécifique, montre l'existence de grandeurs très voisines pour le rejet urinaire des différents représentants du métabolisme azoté. Le minimum de dépense azotée endogène spécifique constitue donc une bonne base de comparaison pour toute étude de métabolisme azoté.

2. Chez un Porc dont le poids a varié dans le rapport de 1 à 10, la dépense azotée endogène totale reste rigoureusement proportionnelle à la dépense énergétique, conformément à la loi de TERROINE — SORG-MATTER.

3. Lors de la prolongation d'un régime glucidique n'apportant pas de matières protéiques, la créatine tend à disparaître complètement de l'urine.

4. L'azote de l'urée, de l'ammoniaque, des acides aminés, de l'allantoïne présente avec l'accroissement de la taille une même chute que celle de l'azote total, Les processus dont ces excrétions sont les témoins — métabolisme protéique et métabolisme purique — sont donc intimement placés sous la dépendance de la dépense énergétique.

5. L'excrétion de créatinine, rapportée au kg. de poids corporel, ne présente aucune variation systématique au cours de la croissance. Elle reste à très peu près la même lorsque le sujet passe de 12 à 132 kg. Cette stabilité opposée à la variabilité des autres éléments de la dépense azotée totale, s'explique peut être par l'intervention simultanée de deux causes agissant en sens inverse : la diminution d'intensité du fonctionnement de l'organisme et l'augmentation relative de la masse musculaire.

BIBLIOGRAPHIE.

1. DEIGHTON (T.). — The basal metabolism of a growing pig. *Proc. of the Roy. Soc (sér. B)*, 1923, **95**, 340-355.
2. DEUEL (K. J.), SANDIFORD (I.) and BOOTHBY (W. M.). — A study of the nitrogen minimum. The effect of sixty-three days of a protein-free diet on the nitrogen partition products in the urine and on the heat production. *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **76**, 391-406.
3. GAROT (L.). — L'excrétion de la créatinine et la grandeur de la dépense énergétique dans l'espèce humaine. *Arch. int. Physiol.*, 1927, **29**, 326-340.
4. GRAHAM (G.) and POULTON (E. P.). — *Quart. J. of med.*, 1912, **6**, 82, (d'après SMITH. *Journ. of biol. Chem.*, 1926, **68**, 15-31).
5. HUNTER (A.). — Creatine and creatinine (*Monographs on Biochemistry*; Longmans, Green and Co; London, 1928).
6. HUNTER (A.) and GIVENS (M. H.). — Studies in the comparative biochemistry of purine metabolism. II. The excretion of purine catabolites in the urine of ungulates. *Journ. of biol. Chem.*, 1914, **18**, 403-416.
7. HUNTER (A.), GIVENS (M. H.) and GUION (M. C.). — Studies in the biochemistry of purine metabolism. I. The excretion of purine catabolites in the urine of marsupials, rodents and carnivora. *Journ. of biol. Chem.*, 1914, **18**, 387-401.
8. PATON (D. N.). — Creatin excretion in the bird and its significance. *Journ. of Physiol.*, 1910, **39**, 485-504.
9. RAIZISS (G. W), DUBIN (H.) and RINGER (A. I.). — Studies in endogenous uric acid metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1914, **19**, 473-487.
10. ROBINSON (R.). — Distribution of the nitrogen constituents of the urine on low nitrogen diet. *Biochem. Journ.*, 1922, **16**, 131-133.
11. SMITH (M.). — The minimum endogenous nitrogen metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1926, **68**, 15-31.
12. MME SORG-MATTER (H.). — Loi quantitative de la dépense azotée minima des homéothermes; validité intraspécifique. *Arch. int. Physiol.*, 1928, **30**, 126-132.
13. TERROINE (E. F.), BONNET (R.), DANMANVILLE (P.) et Mlle MOUROT (G.). — Contribution à la connaissance de la physiologie de la créatinine et de la créatine. I L'excrétion de la créatinine et de la créatine dans la dépense azotée minima et dans l'inanition, *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1932, **14**, 12-46.

14. TERROINE (E.F.) et GAROT (L.). — L'excrétion de la créatinine et la grandeur de la dépense énergétique des homéothermes. *Arch. int. Physiol.*, 1926, **27**, 69-85.
 15. TERROINE (E.F.) et Mme SORG MATIER (H.). — Loi quantitative de la dépense azotée minima des homéothermes ; validité interspécifique. *Arch. int. Physiol.*, 1927, **29**, 121-131.
 16. ZELLER (H.). — Einfluss von Fett und Kohlehydrat bei Eiweiss hunger auf die Stickstoffausscheidung. *Arch. für Physiol.*, 1914, 213-236.
-

CHAPITRE TROISIEME.

La dépense azotée endogène spécifique minima chez diverses espèces homéothermes.

§ 1. — Objet du travail.

L'étude comparée de la composition de l'urine chez les diverses espèces animales a donné naissance à d'innombrables publications. Qu'elle ait été très fructueuse, cela est évident. La distinction des classes de vertébrés par la nature des produits de dégradation du métabolisme protéique ; la différence qui sépare les herbivores des carnivores dans la grandeur de la production ammoniacale ; le classement des mammifères d'après le degré d'oxydation qu'ils font subir aux corps puriques sont ses acquisitions essentielles. Que la poursuite de cette étude soit capable de révéler dans l'avenir de nouveaux faits de haute importance pour la connaissance des opérations intimes de l'organisme, cela ne paraît pas non plus douteux. Les recherches récentes sur les poïkilothermes le montrent. Rien de plus suggestif, par exemple, pour la compréhension des processus toujours si obscurs de la formation de l'urée et la recherche des précurseurs de ce corps que les faits observés par GROLLMANN [7] sur un Poisson, *Lophius piscatorius*. L'urine de cet animal ne contient en effet que des quantités infimes d'urée (0,1 à 2,7 p. 100 de N total) alors qu'elle renferme de 5,3 à 14,0 p. 100 d'azote aminé, une quantité élevée de créatine et que l'azote indéterminé, qui peut atteindre 53 p. 100 de l'azote total, est essentiellement constitué par de la triméthylamine ou de l'oxyde de triméthylamine.

Mais dans tous les cas où l'étude comparée de la composition de l'urine a été l'objet d'une investigation étendue, elle ne peut permettre de nouveaux progrès qu'à la condition de ne plus confondre, comme on l'a presque toujours fait, les témoins du métabolisme endogène et ceux du métabolisme exogène. On ne

peut alors distinguer les phénomènes contingents, dûs à la nature de l'alimentation, de ceux, nécessaires, qui expriment les caractères essentiels des êtres étudiés. Dans ses mémorables expériences, Cl. BERNARD a montré que le caractère acide de l'urine des carnivores et la réaction alcaline de l'urine des herbivores sont la conséquence, pour employer la terminologie actuelle, de la supériorité des générateurs d'acides dans l'alimentation des premiers, des générateurs de bases dans celle des seconds. Une récente contradiction doit sans doute se résoudre d'une manière analogue, par des différences dans la nature des aliments ingérés. READ [20] nourrissant des Chameaux avec de la farine de Sorgho, des pommes de terre et du sel, ne trouve dans leur urine que des quantités médiocres d'urée et n'y décèle pas d'ammoniaque. Il considère ces faits comme caractéristiques de l'espèce animale. Mais PETRI [19] puis SMITH et SILVETTE [24] constatent qu'avec une autre alimentation, la composition de l'urine de Chameau, tout au moins en ce qui regarde les proportions d'urée et d'ammoniaque, est très voisine de celle de tous les autres mammifères.

D'autre part, lorsque la ration est plus ou moins riche en matières protéiques, le processus commun de dégradation de ces matières risque de cacher, par son importance, les différences fondamentales qui peuvent séparer les espèces. Qu'on prenne en effet les analyses d'urine habituellement faites sur l'Homme s'alimentant librement ; celles effectuées par HUNTER et GIVENS [10, 11] sur *Cercopithecus callitrichus* et *Canis latrans* ; celles de NOBUYSHI FUSE [17] sur la Belette, la Martre, le Tigre, le Léopard, l'Hyène et la Chauve-Souris ; on pourra toujours dessiner un même tableau de répartition.

Dans tous les cas, l'urée figure pour 80 à 90 p. 100 de l'azote total. Les différences qui pourraient exister pour les autres composés seront donc voilées, sinon effacées, par la surabondance de l'urée. Ces analyses montrent que les diverses espèces dégradent d'une manière analogue les matières protéiques alimentaires. Elles ne peuvent nous renseigner sur la nature et l'intensité relative des processus fondamentaux de l'organisme. Seule le pourra une comparaison faite au niveau minimum de la dépense azotée endogène spécifique. Or, de multiples problèmes peuvent être utilement discutés, sinon résolus, grâce à une telle comparaison. Les suivants nous ont particulièrement préoccupé.

Et tout d'abord se pose pour les différentes espèces la question

déjà étudiée à l'intérieur d'une même espèce, chez des sujets de taille différente. Le taux minimum de la dépense azotée endogène spécifique, par unité de poids, est d'autant plus petit que la taille de l'animal est plus élevée, sa consommation d'énergie plus faible. Lorsque cette dépense azotée varie dans des proportions considérables — de 451 mg. par kg./24 heures chez le Rat d'après TERROINE et SORG-MATTER à 35 mg. chez le Porc de 132 kg. d'après nos mesures antérieures — tous les processus dont elle est l'aboutissant vont-ils subir une même réduction ? La réduction est-elle épargnée, au contraire, à certains d'entre eux et auxquels ?

Il convient de se demander ensuite si l'usure des constituants des tissus se fait proportionnellement aux quantités présentes dans l'organisme. Une dissymétrie dans l'usure, au contraire, traduit-elle la prédominance de certains processus ? De précieuses indications pourront être tirées de la comparaison de la répartition des composants urinaires avec la répartition dans l'organisme des substances dont ces composants proviennent. Si elle est la même dans les deux cas, il y a usure homogène de l'organisme. S'il y a différence sensible de répartition, c'est que l'activité des processus générateurs de déchets urinaires est dissimblable et il conviendra de rechercher les causes de ce fait.

D'autre part, les études poursuivies sur le métabolisme purique montrent que les organismes, même si on limite leur examen aux Mammifères, oxydent les composés puriques d'une manière plus ou moins profonde. Le rapport entre bases puriques, acide urique et allantoin est extrêmement variable. N'y a-t-il point des faits analogues dans l'oxydation des autres éléments du métabolisme azoté et, singulièrement, dans celle des produits de déchet des matières protéiques ?

Enfin, certaines espèces sont connues par l'absence à peu près complète d'ammoniaque dans l'urine alors que d'autres rejettent abondamment ce produit. Un tel phénomène est-il lié uniquement comme on tend à l'admettre aujourd'hui, à l'alimentation végétale riche en éléments basiques des premiers, et animale, riche en éléments acides des seconds ? PALLADIN [18] déclare que, chez le Mouton et le Lapin, l'excrétion ammoniacale n'est pas sous la seule dépendance des acides ou des bases lorsqu'ils tendent à dépasser la limite normale, mais aussi sous celle de facteurs physiologiques purs. N'y aurait-il pas alors, en dehors des causes exogènes, une intervention propre de l'or-

ganisme ? S'il en est ainsi, les différences ne s'effaceront point complètement lorsque toutes les espèces seront soumises à un même régime sans matières protéiques et présentant une même relation entre générateurs de bases et générateurs d'acides.

Au total :

Soumettre des représentants adultes d'espèces homéothermes variées, différant fortement à la fois par la taille et par leur type alimentaire habituel (herbivore, onnivore et carnivore), à un régime identique, à peu près strictement glucidique, sans matières protéiques et de nature à les amener tous au niveau minimum de leur dépense azotée endogène spécifique afin de comparer les caractères propres de cette dépense et en particulier, de rechercher :

— Si la réduction de la dépense totale qui s'opère lorsqu'on passe d'une espèce de petite taille à une espèce de taille élevée porte dans la même mesure, ou non, sur tous les éléments de cette dépense ;

— Si tous les constituants des tissus subissent, ou non, une usure proportionnelle à la quantité qu'en renferme l'organisme ;

— S'il existe entre les espèces des différences marquées dans le degré d'oxydation de tous les déchets azotés comme il en existe dans l'oxydation des purines ;

— Si l'abondance relative de l'ammoniaque urinaire est liée uniquement au régime alimentaire ou si elle constitue, au moins en partie, un caractère distinctif des espèces ;

Tels sont les objets essentiels de cette troisième partie de notre travail.

§ 2. — Technique.

Choix des animaux. — La nature des problèmes posés commandait le choix d'animaux grandement différents à la fois par la taille et par le régime alimentaire habituel. La nécessité de procéder à une analyse complète de l'urine, laquelle réclame un volume assez abondant de cette sécrétion, nous a fait rejeter des espèces de très petite taille telle que la Souris. Même chez le Rat, le plus petit animal étudié, les analyses doivent porter sur une récolte de 48 heures. D'autres raisons limitent également le choix, et particulièrement le refus de la ration, quelle que soit la forme sous laquelle elle est offerte. Nous n'avons jamais réus-

si à la faire accepter par le Chat, ni le Cobaye. Nous avons eu beaucoup de peine à trouver un Chien qui voulut bien s'en contenter. Dans ces conditions, nous avons utilisé : comme omnivores, le Rat et le Porc auxquels nous pourrions adjoindre l'Homme grâce aux données déjà acquises par plusieurs auteurs ; comme herbivore, le Lapin ; comme carnivore, le Chien.

Marche des expériences. — Les expériences ont été exécutées comme les précédentes. L'animal est peu à peu entraîné au régime d'examen par substitution progressive du régime glucidique à l'alimentation mixte. Les mesures ne sont faites qu'une fois atteint avec certitude le niveau minimum de la dépense azotée.

Composition de l'alimentation. — L'alimentation est exactement la même pour tous : celle précédemment décrite, utilisée pour le Porc. Mais elle est différemment présentée. Au Rat et au Lapin, elle est offerte sous forme d'un granulé généralement bien accepté, surtout par le premier. Au Porc, elle est administrée en bouillies semi-fluides, comme il a déjà été dit. Enfin, le Chien le reçoit en gâteaux cuits au four, employés frais, et donnés à la main à l'animal par petites portions. Dans tous les cas la ration est largement suffisante pour assurer la couverture des besoins énergétiques. Les quantités quotidiennes ingérées étaient soigneusement notées ; lorsqu'elles indiquaient une appétence moins marquée, l'animal était éliminé.

Méthodes de dosage. — Les méthodes de dosage sont, sans changement, celles précédemment adoptées.

§ 3. — Résultats expérimentaux.

Pour le Porc, nous avons fait appel à nos mesures antérieures sur les sujets de 132 kg.

Les résultats relatifs aux Rats, aux Lapins et au Chien sont rapportés dans les tableaux I, II et III. Pour éliminer les causes d'erreur dues aux différences individuelles, les recherches ont toujours été poursuivies sur plusieurs sujets, sauf dans le cas du Chien, un seul animal ayant accepté l'alimentation nécessaire. Nous discuterons donc sur les moyennes de divers sujets. Ces moyennes, dont les éléments sont réunis pour le Rat et le Lapin, dans les tableaux IV et V, représentant soit les quantités éliminées par kg./24 heures, soit la part de chaque corps dans la dépense azotée totale.

TABLEAU I.

L'excrétion urinaire des composés azotés au cours de l' inanition protéique chez le Rat.
[La quantité de N présente dans l'alimentation est environ de 5 mg. chez les sujets I et II ; 4 mg. chez les sujets III et IV].

Dates	N total mg.	N urée mg.	N aminé mg.	N de NH ₃ mg.	N allantoiné mg.	N créatinine mg.	N créatine mg.	N dosé total mg.	N indéterminé mg.
Sujet I ; 220 g.									
22 au 24-7-31.....	123,0	27,7	30,0	6,8	13,4	7,2	1,4		
24 au 26 —	perdu	65,5	34,4	3,9	14,8	13,9	0		
26 au 28 —	120,0	63,9	21,0	3,0	12,2	13,1	1,8		
28 au 30 —	108,0	54,5	26,0	4,2	11,7	11,9	0		
30-7 au 1-8-31.....	141,0	76,8	22,7	6,6	15,4	10,7	0		
Total de la période...	492,0	288,4	134,1	24,5	67,5	56,7	3,2	—	—
Moyenne par 24 heures	61,5	28,84	13,41	2,45	6,75	5,67	0,32	57,8	4,07
Sujet II ; 225 g.									
22 au 24-7-31.....	133,0	36,1	34,0	9,5	18,0	8,1	1,6		
24 au 26 —	perdu	12,5	22,7	13,2	17,7	14,1	0		
26 au 28 —	75,0	20,8	19,3	3,3	13,6	13,9	2,8		
28 au 30 —	99,0	32,7	19,3	8,4	13,4	12,1	0,5		
30-7 au 1-8-31.....	105,0	30,1	18,4	6,9	12,9	10,0	0,8		
Total de la période...	412,0	132,2	113,7	41,3	75,6	58,2	5,7	—	—
Moyenne par 24 heures	51,5	13,22	11,37	4,13	7,56	5,82	0,57	43,28	8,81
Sujet III ; 165 g.									
23 au 25-7-31.....	138,0	53,5	15,9	6,0	perdu	8,1	1,3		
25 au 27 —	90,0	32,5	25,2	3,6	14,3	10,0	0		
27 au 29 —	81,0	27,5	25,2	1,2	11,5	9,8	0		
29 au 31 —	78,0	32,0	17,2	2,1	14,8	7,7	0		
31-7 au 2-8-31.....	58,0	28,0	11,0	0,72	9,8	6,0	0		
Total de la période...	445,0	173,5	94,5	13,62	50,4	41,6	1,3	—	—
Moyenne par 24 heures	44,5	17,35	9,45	1,36	6,30	4,16	0,13	39,11	5,66
Sujet IV ; 155 g.									
23 au 25-7-31.....	97,5	52,5	10,9	3,9	perdu	8,3	0,5		
25 au 27 —	78,0	21,5	29,7	1,8	13,5	11,1	0		
27 au 29 —	67,0	22,0	15,9	1,5	12,5	10,8	0		
29 au 31 —	90,0	29,5	21,0	3,3	9,4	7,6	0		
31-7 au 2-8-31.....	58,5	28,8	11,0	3,0	8,7	6,4	0		
Total de la période...	391,0	154,3	88,5	13,5	44,1	44,2	0,5	—	—
Moyenne par 24 heures	39,1	15,43	8,85	1,35	5,51	4,42	0,05	36,43	3,49

TABEAU II.

L'excrétion urinaire des composés azotés au cours de l'inanition protéique chez le Lapin.

Dates	N ingéré g.	Urine cm ³	N urinaire total g.	N urée g.	N de NH ₃ g.	N aminé g.	N allantoïne g.	N créatinine totale g.	N créatinine préformée g.	N créatine g.	N indéterminé	pH
Sujet I. — Poids : au début, 2 kg. ; à la fin, 1 kg., 800												
21 au 22-2-29	0,400	75	0,411	0,323	0	non dosé	0,034	0,013	0,012	0,001	—	—
22 au 24	0,412	60	0,473	0,248	0,002	—	0,032	0,035	0,031	0,004	—	—
24 au 27	0,092	65	1,421	0,870	0	—	0,052	0,060	0,056	0,004	—	—
Valeurs moyennes par 24 h.	0,319	0,223	0,0004	—	—	—	0,017	0,018	0,017	0,001	—	—
Sujet II. — Poids : au début, 2 kg., 5 ; à la fin, 2 kg., 4												
18 au 21-2-29	0,203	145	1,577	1,235	0,002	non dosé	0,045	0,052	0,051	0,001	—	—
21 au 22	0,085	170	1,846	1,428	0	—	0,093	0,091	0,085	0,006	—	—
22 au 24	0,067	70	0,859	0,669	0	—	0,055	0,062	0,057	0,005	—	—
24 au 27	0,111	140	1,803	1,431	0	—	0,064	0,093	0,083	0,010	—	—
Valeurs moyennes par 24 h.	0,076	0,529	0	—	—	—	0,028	0,033	0,030	0,002	—	—
Sujet III. — Poids : au début, 2 kg., 5 ; à la fin, 2 kg., 3												
4 au 5-3-29	0,063	220	0,918	0,765	0	0,046	0,031	0,030	0,027	0,003	0,045	—
5 au 6	0,063	65	0,789	0,561	0,001	0,018	0,027	0,024	0,023	0,001	0,158	8,8
6 au 9	0,138	105	0,610	0,327	0	non dosé	0,060	0,081	0,075	0,006	0,142	8,9
9 au 11	0,080	90	1,178	0,953	0,003	0,035	0,024	0,052	0,047	0,005	0,111	8,5
11 au 14	0,150	135	1,437	1,178	0,004	0,020	0,126	0,078	0,072	0,006	0,031	8,8
Valeurs moyennes par 24 h.	0,523	0,426	0,001	0,041	0,050	0,026	0,023	0,002	0,028	0,002	0,028	—

TABLEAU III.

L'excrétion urinaire des composés azotés au cours de l'inanition protéique chez le Chien.

Dates	N ingéré g.	Urine cms	N total g.	N urée g.	N aminé g.	N de NH ₃ g.	N allantoïne g.	N créatinine g.	N créatine g.	N indéterminé g.	III
Chienne : 7 kg.											
8 au 9-5-31..	0,120	450	1,900	1,401	—	0,045	0,158	0,107	0,020	0,169	—
9 au 10 — ..	0,120	370	1,460	0,833	0,078	0,037	0,130	0,103	0,004	0,275	—
.....											
10 au 12 — ..	0,240	714	1,285	0,515	0,452	0,056	0,156	0,187	0	0,219	—
12 au 13 — ..	0,120	240	0,496	0,234	0,067	0,015	0,046	0,062	0	0,072	—
13 au 14 — ..	0,120	200	0,668	0,346	0,064	0,024	0,079	0,056	0	0,099	—
14 au 15 — ..	0,120	340	0,719	0,389	0,073	0,037	0,094	0,060	0	0,066	—
15 au 16 — ..	0,120	330	0,910	0,486	0,066	0,035	0,106	0,073	0	0,144	8,0
16 au 17 — ..	0,120	240	0,718	0,383	0,046	0,012	0,092	0,050	0	0,145	7,0
Valeurs quotidiennes moyennes :			0,685	0,350	0,067	0,025	0,082	0,058	0	0,403	

TABLEAU IV.

N° de l'animal	Poids de l'animal g.	N total	N de urée	N de NH ₃	N aminé	N allantoiné	N créatinine	N créatine	N indéterminé
RATS									
Valeurs absolues en mg. par jour (moyennes de chaque période).									
I	220	61,5	28,84	2,45	13,44	6,75	5,67	0,32	4,07
II	225	51,5	13,22	4,13	11,37	7,56	5,82	0,57	8,81
III	165	44,5	17,35	1,36	9,45	6,30	4,16	0,13	5,66
IV	155	39,4	15,43	1,35	8,85	5,51	4,42	0,05	3,49
Valeurs en mg. par kg./24 heures.									
I	220	279	131	41	60	30	25	1,4	17,7
II	225	228	58	18	50	33	25	2,5	38,7
III	165	269	105	8	57	38	25	0,8	34,1
IV	155	252	99	8	57	35	28	0,3	22,2
Moyennes.....		257	98	41	56	34	23	1,25	27,9
Proportion en p. 100 de N urinaire total.									
I	220	—	46,8	3,9	21,8	10,9	9,2	0,5	6,6
II	225	—	25,6	7,9	22,0	11,6	11,2	1,1	16,8
III	165	—	39,4	3,0	21,2	14,1	9,3	0,2	12,7
IV	155	—	39,4	3,4	22,6	14,0	11,3	0,1	8,8
Moyennes.....		—	37,8	4,5	21,9	13,4	10,2	0,4	11,1

TABLEAU V.

N° de l'animal	Poids de l'animal gr	N total	N de urée	N de NH ₃	N aminé	N allantoïne	N créatinine	N créatine	N indéterminé
LAPINS									
Valeurs absolues en mg. par jour (moyennes de chaque période).									
I	1800	319	223	4	—	17	17	1	—
II	2450	676	529	0	—	28	30	2	—
III	2300	523	426	1	41	50	23	2	28
Moyennes.....									
Valeurs en mg. par kg /24 heures.									
I	1800	177	133	2,2	—	9	9	0,5	—
II	2450	276	216	0	—	41	11	0,8	—
III	2300	227	185	0,4	4	21	10	0,8	12
Moyennes.....		227	178	0,8	4	43	40	0,7	42
Proportion en p. 100 de N urinaire total.									
I	1800	—	69,9	0,12	—	5,3	5,3	0,3	—
II	2450	—	78,2	0	—	4,1	4,4	0,4	—
III	2300	—	81,4	0,19	2,1	9,5	4,3	0,5	5,3
Moyennes.....			76,5	0,10	2,1	6,3	4,6	0,4	5,3

En ce qui regarde le pH de l'urine du Chien, on pourrait hésiter à accepter la valeur de 7,5 car elle n'est que la moyenne de deux nombres assez différents. Une étude plus récente, poursuivie pendant une période assez longue, sur le même animal et avec le même régime nous a donné à nouveau une moyenne de 7,5 avec de très faibles oscillations quotidiennes.

Un nombre qui inspire toujours quelque inquiétude sur sa signification est celui relatif à la quantité d'ammoniaque excrétée. On peut craindre soit une pollution de l'urine par les matières fécales, soit une hydrolyse microbienne de l'urée, non dans le récipient même où la présence de cyanure de mercure s'y oppose, mais tout le long des parois de la cage. Pour savoir si les valeurs trouvées correspondent bien à une production réelle de l'organisme, par deux fois nous avons récolté chez le Rat, animal assez gros producteur d'ammoniaque, l'urine au moment même de l'émission. Les quantités trouvées, en mg. pour 2 cm³ d'urine, ont été les suivantes :

	N total	N de NH ³	N de NH ³ en p. 100 de N total
Rat III.....	1,21	0,064	5,2
Rat IV... ..	1,76	0,070	3,9

La moyenne des rapports — 4,5 — est exactement celle indiquée dans le tableau IV et acquise par la technique habituelle. L'ammoniaque décelée par nos analyses provient donc de l'organisme.

Les autres valeurs ne donnent lieu à aucune observation.

§ 4. — Discussion des résultats.

Pour comparer à l'Homme les animaux étudiés ici, nous avons groupé dans le tableau VI toutes les analyses d'urines récoltées chez des Hommes placés, grâce à une alimentation d'un type très voisin de celui que nous avons adopté, au niveau minimum de la dépense azotée.

Ces valeurs ont été traitées comme les nôtres : des moyennes en ont été faites et, à leur aide, on a calculé les quantités excrétées par kg. de poids corporel et la répartition de l'azote.

TABLEAU VI.

La répartition de l'azote urinaire dans la dépense azotée minima chez l'Homme.

Auteur	Poids du sujet kg.	N total	N urée	N de NH ₃	N aminé	N créatinine	N acide urique
Quantités excrétées en g. par jour.							
ZELLER [33].....	70	2,99	1,49	0,34	0,24	0,63	0,16
GRAHAM et POULTON [6].....	61,4	2,25	1,05	0,34	—	0,60	0,07
ROBISON [24].....	60,5	2,13	1,08	0,21	0,05	0,43	0,07
Id.	57,8	1,99	0,74	0,35	0,04	0,50	0,07
SMITH [23].....	65,3	1,58	0,35	0,23	—	0,56	0,11
DEUEL, SANDIFORD et BOOTHBY [5].	79	2,10	1,14	0,10	0,10	0,56	0,13
1 ^{re} Mesure....		1,75	0,75	0,17	0,09	0,56	0,14
2 ^e Mesure....		2,11	0,94	0,25	0,10	0,55	0,10
Moyennes.....	65,6						
Quantités excrétées en mg. par kg/24 heures.							
Moyennes.....		32	14,3	3,8	1,5	8,3	1,5
Répartition de N urinaire en p. 100 de N total.							
Moyennes.....		•	44,5	11,8	4,7	26,0	4,7

TABLEAU VII.

Les matières azotées rejetées par l'urine dans la dépense azotée endogène
(valeurs exprimées en mg. par kg./24 heures).

Espèce animale	pH	N urinaire total	N de urée	N de NH ₃	N aminé	N allantoïne (ac. urique chez l'Homme)	N créatinine	N créatine	N indéterminé
Rat.....	8,2-8,6	257	98	11	56	34	23	1,25	27,9
Lapin.....	8,5-8,8	227	178	0,8	4	13	10	0,7	12
Chien.....	7,5	98	50	3,5	9	11	8	0	14
Porc.....	8,2-8,4	35	15	1,5	3	3,5	9	0,9	1,4
Homme.....		32	14	3,8	1,5	1,5	8,3		

TABLEAU VIII.

La répartition de l'azote urinaire dans la dépense azotée minima
(valeurs exprimées en p. 100 de N total).

Espèce animale	pH	N de urée	N de NH ₃	N aminé	N de urée + N de NH ₃ N aminé +	N allantoïne (ac. urique chez l'Homme)	N créatinine	N créatine	N indéterminé
Rat.....	8,2-8,6	37,8	4,5	21,9	64,2	13,4	10,2	0,4	11,1
Lapin. . . .	8,5-8,8	76,5	0,1	2,1	78,7	6,3	4,6	0,4	5,3
Chien.....	7,5	52,5	3,6	9,8	65,9	11,9	8,4	0	15,2
Porc.....	8,2-8,4	44,4	4,4	8,3	57,1	9,8	27,7	0,6	4,5
Homme.		44,5	11,8	4,7	61,0	4,7	26,0	—	—

La discussion des résultats se poursuivra aisément grâce aux tableaux VII, VIII et IX qui réunissent, pour toutes les espèces étudiées et pour tous les produits dosés :

- les quantités quotidiennes rejetées par kg. d'animal (tabl. VII) ;
- la répartition des divers composés azotés (tabl. VIII) ;
- la répartition de l'azote de l'urée, de l'ammoniaque et des acides aminés à l'intérieur de la somme de ces corps (tabl. IX).

TABEAU IX.

La répartition des éléments de la somme « N urée + N de NH_3 + N aminé »

Espèce animale	En p. 100 de la somme « N de urée + N de NH_3 + N aminé »			
	N de urée	N de NH_3	N de urée + N de NH_3	N aminé
Rat.....	59,3	6,6	65,9	33,9
Lapin.....	97,3	0,4	97,7	2,1
Chien.....	80,0	5,6	85,6	14,4
Porc.....	76,9	7,7	84,6	15,3
Homme.....	72,9	19,2	92,1	7,7

1° *Variations comparées des divers composants azotés de l'urine.* — Qu'on ne s'étonne point tout d'abord de trouver les mêmes valeurs d'azote total par unité de poids chez l'Homme de 65 kg. et le Porc de 132 kg: En effet, loin d'être étonnante, cette identité est une nouvelle preuve d'exactitude de la loi qui relie dépense azotée et dépense énergétique. Cette dernière est de 18 cal. par kg./24 heures chez le Porc d'après DEIGHTON [4], de 18 cal. chez l'Homme, d'après M. SMITH [23]. Très vraisemblablement, malgré la différence considérable de poids, la masse des tissus actifs est la même par suite de la part formidable que les réserves grasses prennent, chez le Porc, dans le poids total.

L'examen du tableau VII permet de voir que, à l'exception du Lapin dont l'excrétion uréique est particulièrement élevée, il y a un parallélisme entre les variations de l'azote total, de la som-

me « N urée + N de NH^3 + N aminé » et de l'allantoïne. Nous retrouvons donc ici le lien qui unit l'allantoïne au métabolisme protéique, grossièrement représenté par la somme « N urée + N de NH^3 + N aminé », lien visible déjà lors de l'étude des variations de taille d'un même sujet. Toutefois, le rapport de l'azote de l'allantoïne à l'azote total n'est pas absolument le même chez toutes les espèces. Le lien est donc assez lâche. Il peut y avoir une indépendance relative entre métabolisme protéique et métabolisme purique.

La créatinine se comporte tout autrement. Comme l'ont déjà signalé TERROINE et GAROT [27] sa chute est beaucoup moins rapide que celle de l'azote total. L'excrétion de l'azote total, par unité de poids, est 8 fois plus faible chez l'Homme que chez le Rat ; celle de la créatinine baisse dans la proportion de 1 à 3.

Sans aucun doute, les trois processus fondamentaux, dont la somme des produits ultimes constitue essentiellement la dépense azotée totale, ne participent pas dans la même mesure à cette dépense chez tous les Mammifères. Quelles peuvent être les causes des dissemblances ? Un examen séparé des divers éléments de la dépense azotée totale et de leur origine nous permettra peut-être de les entrevoir.

2° La part du métabolisme protéique dans le métabolisme azoté total. — Comment évaluer avec exactitude la part que prend le métabolisme protéique au sens strict, c'est-à-dire la dégradation des matières albuminoïdes, indépendamment des groupements prosthétiques azotés qu'elles peuvent renfermer, dans la dépense azotée totale ? Nous avons admis jusqu'ici, en première approximation et en conformité avec une manière de faire généralement adoptée, que ce métabolisme s'exprimait par la somme « N urée + N de NH^3 + N aminé ». Mais il est loin d'en être réellement ainsi.

Tout d'abord, les composés pyrimidiques n'apparaissent dans l'urine ni comme tels, ni par des substances qui puissent leur être spécifiquement reliées. Tout porte à croire que ces corps sont transformés en urée. Si donc il y a dégradations des composés pyrimidiques — et quelle qu'en soit l'intensité un tel processus est vraisemblable — elle se confond avec celle des matières protéiques.

Une seconde cause d'erreur réside dans l'évolution des composés puriques. Qu'il s'agisse de l'acide urique ou de l'allantoïne,

des 5 atomes d'azote que renferment les aminopurines dont ces substances de déchet proviennent, l'un est tombé. Qu'est-il devenu ? De l'urée, très probablement.

Donc, du fait de la dégradation des pyrimidines et des purines une correction par diminution, devrait être apportée à la valeur de l'urée. Est-il possible de la faire ? Ce le serait pour l'azote purique : il suffirait de calculer les $5/4$ de l'azote excrété. Il en va tout autrement pour l'azote pyrimidique. Si les composés puriques de l'urine traduisaient uniquement une dégradation complète d'acides nucléiniques, rien de plus simple. Le calcul se ferait à partir d'un nombre de groupement pyrimidiques égal à celui des groupements puriques. Mais l'origine de l'allantoïne et de l'acide urique est beaucoup trop mal définie pour autoriser un tel calcul. Il est même vraisemblable que la part des acides nucléiniques dans la dégradation totale est très faible.

D'autre part, sur toutes les déterminations, plane l'inconnu de l'azote indéterminé. Inconnu loin d'être négligeable puisqu'il peut atteindre jusqu'à 15 p. 100 de l'azote total. Or cet azote indéterminé renferme certainement des corps provenant de la dégradation des substances albuminoïdes, tout au moins, les acides oxyprotéiniques et une part de l'azote aminé, forme mal dosée par les méthodes actuelles quelles qu'elles soient.

En outre, il est possible qu'une partie de l'azote protéique échappe à la transformation en urée (1). En effet, d'une part, TERROINE, BONNET, DANMANVILLE et Mlle G. MOUROT [25] ont insisté sur le fait — et nous y reviendrons plus loin — que l'origine de la créatinine rejetée pendant une inanition prolongée ne peut être uniquement attribuée à la créatine musculaire. Si une synthèse doit être envisagée, n'a-t-elle pas lieu aux dépens des matières protéiques ? D'autre part, TERROINE, GIAJA et BAYLE [28] ont rendu incontestable la formation abondante d'allantoïne à partir des matières protéiques alimentaires. Une production de même nature n'apparaît-elle pas dans la dégradation endogène ?

Il y aurait donc une correction par augmentation à faire porter sur la somme « N urée + N de NH_3 + N aminé » afin de tenir compte de la présence d'acides oxyprotéiniques et d'acides aminés dans l'azote indéterminé et de l'évasion, sous des for-

(1) Des études poursuivies actuellement à l'Institut et qui feront l'objet de très prochaines publications montreront, et qu'il en est bien ainsi, et que la quantité d'azote protéique qui échappe à la transformation en urée est loin d'être négligeable.

mes tout autres, d'une partie de l'azote appartenant aux produits initiaux de dégradation des molécules albuminoïdes. Mais il est visible qu'il est actuellement impossible d'opérer cette correction.

Enfin dernier point obscur : d'où vient l'ammoniaque ? Si, formée dans le rein, elle tire son origine soit de l'urée, soit des acides aminés ainsi qu'il a souvent été affirmé, sa présence dans la somme est parfaitement justifiée. Mais les précurseurs de l'ammoniaque urinaire sont loin d'être bien définis.

Nous sommes donc dans l'incapacité complète d'établir avec certitude la valeur du métabolisme protéique endogène ni même de prévoir l'ordre de grandeur des corrections à introduire dans la somme « N urée + N de NH_3 + N aminé ». En désespoir de cause, nous nous contenterons donc de cette somme. C'est sur elle que nous discuterons. Mais il était indispensable de préciser auparavant le caractère approximatif et temporaire des conclusions que nous tirons.

Le tableau VIII nous montre la part de cette somme dans la dépense totale très voisine chez toutes les espèces étudiées, sauf chez le Lapin où elle est sensiblement plus élevée. Cette dernière exception est-elle réelle ou tient-elle à une détermination défectueuse des autres composés ?

Pour l'allantoïne CHRISTMANN [3] trouve une excrétion de 51 mg. chez un animal de 2 kg.,5 maintenu un temps assez long à un régime de pain et d'avoine ; soit 7 mg. N par kg d'animal. Notre moyenne est de 13 ; elle n'est donc pas plus faible bien au contraire. Il y a d'ailleurs lieu de remarquer que la valeur relevée chez CHRISTMANN est une des plus basses qu'il ait observées.

En revanche, il n'est pas douteux que les quantités de créatinine observées par nous dans l'urine du Lapin sont nettement inférieures à celles signalées par nos devanciers. Les comparaisons sont, d'ailleurs, parfaitement légitimes ici, la créatinine restant la même dans le métabolisme endogène et lors d'ingestion protéique abondante. Les nombres qu'on peut relever dans le tableau de HUNTER [9, p. 124] oscillent autour de 15 mg. par kg./24 heures. Plus récemment, CHRISTMANN signale des excrétions de l'ordre de 120 mg. de créatinine chez un sujet de 2 kg.,7 ce qui fait 16 mg. d'azote par kg./24 heures. Or, nos trois animaux nous ont respectivement donné 9, 10 et 11. S'agit-il d'une erreur technique de notre part ? Cela paraît peu vraisemblable, la comparaison avec les données antérieures pour d'autres espèces animales

faisant apparaître une identité de résultats. Chez le Rat soumis à un régime sans apport protéique, MITCHELL et CARMANN [15] notent que la créatinine figure dans l'urine pour 7 à 10,2 p. 100 de l'azote total et nous trouvons 10,2 p. 100. Chez le Chien, nous relevons une excrétion de 8 mg. N par kg./24 h., alors que les valeurs réunies par HUNTER oscillent entre 7,6 et 10,2. Au surplus l'adoption de la valeur de 16 mg. d'azote de créatinine par kg./24 h. ne changerait pas sensiblement les proportions relatives des divers composants azotés. Il semble donc bien que le Lapin se distingue nettement des autres espèces par la part plus grande que prend la somme « N urée + N de NH_3 + N aminé » dans l'excrétion azotée totale. Doit-on conclure que le métabolisme protéique est plus intense chez lui ? Cela n'est point nécessaire. Il se peut, en effet, que certains fragments de la molécule albuminoïde qui se dirigent chez d'autres vers les corps puriques, la créatine ou figurent dans l'azote indéterminé aillent chez lui directement vers l'urée. L'étude des éléments de la somme « N urée + N de NH_3 + N aminé » nous montrera plus loin que ce n'est pas là une hypothèse invraisemblable.

Quoi qu'il en soit de cette différence, d'ailleurs peu considérable, entre le Lapin et les autres espèces, le métabolisme protéique reste toujours très loin du total de la dépense azotée endogène minima. Chez la plupart des espèces, il représente un peu plus de la moitié de cette dépense, 60 p. 100 environ. C'est là un fait sur l'importance duquel MITCHELL, NEVENS et KENDALL [16] ont très justement appelé l'attention des physiologistes.

Au total, lorsqu'on ne fournit point à l'organisme de matières azotées, les produits de déchet traduisent l'existence de processus très importants, puisqu'ils participent pour près de la moitié à la dépense azotée totale, et qui n'ont point ou peu affaire avec le métabolisme des matières albuminoïdes.

3° *Le degré d'oxydation des substances excrémentitielles.*

— L'oxydation que subissent les déchets du métabolisme azoté peut être étudiée sur trois catégories de substances : celles qui tirent leur origine de la dégradation des acides aminés, celles qui proviennent des purines, les composés du Soufre. Nos recherches actuelles, très lourdes déjà par le nombre considérable d'analyses qu'elles imposent, ne nous permettent de faire porter la discussion que sur la première catégorie. Toutefois, bien que non obtenus au cours de la dépense endogène, les résultats

acquis par l'étude antérieure, très étendue, poursuivie sur l'excrétion purique lors d'alimentation sans purines nous permettent d'utiles comparaisons.

Dans le cas de l'excrétion purique on se sert de l'indice urico-lytique, rapport de l'allantoïne à la somme de l'allantoïne et de l'acide urique. Cet indice a l'inconvénient de ne pas être simultanément applicable à tous les mammifères, l'Homme ne rejetant que des quantités infimes d'allantoïne et l'acide urique étant, pratiquement, le seul produit terminal du métabolisme purique.

Nous préférons y substituer un *coefficient d'oxydation purique* qui serait :
pour l'Homme :

$$\frac{\text{N ac. urique} + \text{N allantoïne}}{\text{N ac. urique} + \text{N allantoïne} + \text{N bases puriques}}$$

pour les mammifères autres que l'Homme :

$$\frac{\text{N allantoïne}}{\text{N allantoïne} + \text{N ac. urique} + \text{N bases puriques}}$$

Dans ces conditions, en empruntant les résultats d'un travail inédit de Mlle BOY pour le Lapin et ceux de HUNTER et GIVENS [11] pour les autres espèces nous avons :

Lapin (1),.....	87	Porc..	92	Homme.....	90
Rat.....	93	Chien.....	97		

Ces valeurs sont voisines les unes des autres. Elles accusent toutefois une oxydation légèrement moins poussée chez le Lapin, le Rat, le Porc et l'Homme que chez le Chien.

Quelle mesure prendre pour le métabolisme protéique ? C'est là une question qui, depuis bien longtemps, a préoccupé physiologistes et médecins. MAILLARD [14] a très justement critiqué le coefficient azoturique, $\frac{\text{N urée}}{\text{N total}}$, faisant figurer à son dénominateur des corps qui ne proviennent certainement pas de la dégradation des matières albuminoïdes. Si ce coefficient est critiquable lors d'alimentations azotées, à plus forte raison l'est-il dans le métabolisme endogène spécifique. ARTHUS [1], puis MAILLARD [14] ont proposé d'y substituer le rapport de l'azote ammoniacal à la somme « N urée + N ammoniacque », rapport

(1) Il s'agit d'un indice calculé dans la dépense azotée endogène minima.

que MAILLARD appelle le *coefficient d'imperfection uréogénique*. Mais ce que nous avons appris depuis ne permet pas de désigner sous ce vocable un tel rapport. En admettant même, ce qui n'est nullement prouvé, une formation de l'urée par déshydratation d'un carbonate ou d'un carbamate d'ammonium antérieurement édifié par suite de la désamination initiale des acides aminés, il est certain que l'ammoniaque urinaire, pour sa plus grande part tout au moins, n'est pas le témoin résiduel de cette désamination. Elle ne peut donc être prise comme indice d'une inaptitude de l'organisme à opérer la transformation totale de l'azote aminé en urée. Si, comme l'a proposé LANZENBERG [13] le coefficient de MAILLARD, modifié ou non par l'adjonction au numérateur et au dénominateur de l'azote aminé, peut être un témoin de l'acidose, il n'en est point un de l'oxydation des matières protéiques.

Comment peut-on dessiner à grands traits, à l'heure actuelle, le catabolisme des matières protéiques ? Une protéolyse initiale libère des peptides à faible poids moléculaire et des acides aminés ; par oxydation une partie plus ou moins grande d'entre eux donne de l'urée.

L'intensité de l'oxydation devrait donc s'exprimer par le rapport $\frac{N \text{ urée}}{N \text{ urée} + N \text{ aminé}}$ (1). Il en irait parfaitement bien ainsi s'il n'y avait point à faire intervenir l'ammoniaque. S'il y a dans cette ammoniaque une part qui provient immédiatement de la désamination des acides aminés dans l'intimité de l'organisme, elle doit figurer au dénominateur ; mais y en a-t-il une et laquelle ? Si l'ammoniaque urinaire provient d'une désamination intrarénale des acides aminés, elle doit en totalité figurer au dénominateur. Si l'ammoniaque est fabriquée dans le rein aux dépens de l'urée, elle doit figurer à la fois au numérateur et au dénominateur.

(1) Sans doute convient-il de ne point oublier qu'une partie de l'urée peut être formée, non par oxydation, mais par hydrolyse de l'arginine. Toutefois la correction à introduire de ce fait est assez médiocre. Dans leur récente étude, SCULL et ROSE [22] trouvent que le corps total du Rat renferme environ 1,30 p. 100 d'arginine, soit 0,41 p. 100 d'azote sous cette forme. Or, la scission par l'arginase ne donne que la moitié de cet azote à l'urée, soit 0,20. Si l'on se rappelle que d'après TRUSZKONESKI [31] CHANUTIN [2] la teneur en azote total du Rat est de 3,30 p. 100, l'urée susceptible de provenir de l'arginine par hydrolyse ne représente que 6 p. 100 de l'azote total. Et c'est là un maximum, car il faudrait admettre que le groupement guanidique n'intervient ni pour la formation des corps puriques, ni pour celle des corps créatiniques.

Le coefficient d'oxydation protidique (1) pourrait donc s'exprimer par l'une des deux formules ci-dessous :

$$\frac{\text{N urée}}{\text{N urée} + \text{N ac. aminé} + \text{N ammoniacque}}$$

$$\frac{\text{N urée} + \text{N ammoniacque}}{\text{N urée} + \text{N acide aminé} + \text{N ammoniacque}}$$

Dans l'impossibilité actuelle de choisir, nous avons calculé les deux coefficients, dont on trouvera les valeurs dans le tableau IX. A la vérité, il font tous deux apparaître les mêmes faits et, sauf pour le cas de l'Homme, établissent entre les espèces les mêmes distinctions.

Les débris du métabolisme protéique endogène ne sont pas oxydés avec la même intensité par toutes les espèces animales. L'oxydation quasi-totale chez le Lapin, s'abaisse à 80 p. 100 chez le Chien et le Porc, et tombe à 60 p. 100 chez le Rat. Il ne saurait y avoir aucun doute sur l'existence réelle de ces différences. Sauf dans le cas de l'Homme, la manière de considérer l'ammoniacque modifie fort peu les résultats. Ce qui intervient surtout, c'est la proportion plus ou moins considérable de l'azote aminé rejeté, infime chez le Lapin, faible chez l'Homme, importante chez le Porc et le Chien, considérable chez le Rat. Fait curieux : ces différences dans la valeur du coefficient d'oxydation protidique ne correspondent point à des différences de même ordre dans le coefficient d'oxydation purique.

D'autre part, comme nous l'avons rappelé au début de cette étude, la répartition de l'azote, et singulièrement la part de l'urée, est sensiblement la même chez tous les mammifères lors d'alimentations riches en matières azotées.

L'oxydation des substances protéiques apportées du dehors se ferait donc avec une égale intensité, mais il n'en serait point de même pour celles qui proviennent des tissus. Les processus, très voisins chez toutes les espèces lorsqu'il s'agit du métabolisme exogène, ne le seraient plus pour le métabolisme endogène. En est-il bien ainsi ? C'est ce que nous recherchons actuellement.

4° *L'abondance relative de l'ammoniacque urinaire chez les diverses espèces.* — Un premier fait doit, tout d'abord, être si-

(2) Nous employons à dessein le « mot protidique » et non le mot « protéique » pour donner à l'expression son sens le plus général ; l'oxydation pouvant porter sur des fragments plus ou moins importants de la molécule albuminoïde ou sur les acides aminés.

gnalé : la proportion exceptionnellement élevée de l'ammoniaque dans l'urine humaine. L'azote ammoniacal y représente 11,8 p. 100 de l'azote total, près du cinquième de la somme « N urée + N de NH^3 + N aminé ». Et il ne s'agit point là d'une moyenne qu'un nombre aberrant aurait exceptionnellement élevée. L'examen du tableau VI montre le taux toujours élevé de l'ammoniaque urinaire. La proportion la plus basse, par rapport à l'azote total, celle de 4,7 atteinte par la première mesure de DEUEL, SANDIFORD et BOOTHBY [5] est déjà plus haute que toutes nos moyennes sur les autres espèces. Le plus souvent, elle dépasse 10 p. 100. Malheureusement nous n'avons nulle part trouvé une indication sur la réaction des urines. La comparaison avec nos résultats ne peut donc être utilement faite.

Plusieurs faits, également frappants, se dégagent de l'examen des tableaux VIII et IX. Tout d'abord, malgré l'administration pendant un temps prolongé d'un même régime, le pH présente encore quelques différences. A peu près identique chez le Rat et le Porc, il est nettement quoique faiblement, plus élevé chez le Lapin, nettement plus bas chez le Chien.

D'autre part, et c'est là le point le plus important, la proportion de l'ammoniaque rejetée, calculée soit par rapport à l'azote total (Tabl. VIII), soit par rapport à la somme « N urée + N de NH^3 + N aminé » varie très nettement : à peu près nulle chez le Lapin, elle est assez élevée chez le Rat, le Chien et le Porc. En outre, on ne saurait invoquer, pour expliquer de telles différences, des variations correspondantes du pH de l'urine. Il suffit de placer face à face, comme nous le faisons ci-dessous, les deux groupes de valeurs pour s'en convaincre.

	Lapin	Rat	Porc	Chien
pH	8,5-8,8	8,2-8,6	8,2-8,4	7,5
N de NH^3 en p. 100 de la somme				
« N urée + N de NH^3 + N aminé »	0,4	6,6	7,7	5,6

Bien que la différence de pH ne soit pas très sensible entre Lapin et Rat, l'ammoniaque, abondante dans l'urine du second, manque presque totalement dans celle du premier. Bien que le pH de l'urine du Chien soit nettement plus élevé que celui de l'urine du Rat ou du Porc, la proportion d'ammoniaque rejetée n'est pas plus grande, au contraire. Ainsi se trouve à nouveau confirmée l'affirmation de POLONOWSKY et BOULANGER : le pH n'est pas seul en cause dans la formation de l'ammoniaque uri-

naire, les variations de l'un et de l'autre sont loin de s'opposer mathématiquement.

Ensuite, il ne paraît pas douteux qu'il y ait à considérer, dans le taux de l'excrétion ammoniacale, autre chose qu'un phénomène contingent, uniquement commandé par la proportion relative des générateurs d'acides et des générateurs de bases dans l'alimentation. Les différences habituelles entre espèces se maintiennent en effet alors que le régime est, depuis longtemps, identique pour toutes. C'est donc que des différences marquées séparent les espèces dans leur capacité d'éliminer l'ammoniaque par l'urine tout comme elle les sépare dans leur aptitude à oxyder les matières protéiques endogènes.

Il n'est peut-être pas sans intérêt d'insister sur le fait que le Lapin qui possède le coefficient d'oxydation protidique le plus élevé, est aussi l'animal dont le rejet ammoniacal par l'urine est le plus faible. Sans lui être proportionnelle, l'excrétion ammoniacale va sensiblement de pair avec celle de l'azote aminé.

A quoi tiennent de telles différences dans la proportion de l'ammoniaque urinaire, différences que n'expliquent pas des variations correspondantes de pH ? Peut-être à des écarts dans la grandeur de la réserve alcaline chez les diverses espèces animales. C'est là une question qu'il conviendra de discuter dans l'avenir. L'absence de toute donnée sur la réserve alcaline dans les conditions où nous nous sommes placé nous empêche de le faire aujourd'hui.

5° *L'excrétion de l'allantoïne et sa signification.* — Les variations du taux d'excrétion de l'allantoïne offrent plusieurs points à discuter.

En ce qui regarde les quantités rejetées, rapportées à l'unité de poids, HUNTER et GIVENS [12] écrivaient : « Le métabolisme purique endogène total est, en général, inversement relié à la taille de l'animal ; mais il y a aussi des exceptions frappantes et beaucoup d'autres facteurs jouent évidemment un rôle dans cette relation ». Or, les exceptions les plus frappantes dans les valeurs rapportées par ces auteurs sont celles relatives à la Vache et à la Chèvre, dont le taux d'excrétion par unité de poids, trop élevée pour obéir à une relation inverse avec la taille, se place à côté de celui des petits animaux. Cette exception ne tient-elle pas à ce qu'il s'agit de ruminants ? Dans toutes les études de HUNTER et GIVENS les sujets reçoivent une alimenta-

tion sans purines, mais plus ou moins riches en matières protéiques. N'y a-t-il pas formation de substances nucléiniques aux dépens des matières protéiques, par suite de l'édification des microorganismes, lesquels pullulent dans les lieux de stagnation du tube digestif des Ruminants ? Ces substances nucléiniques, digérées ensuite, puis absorbées, constitueraient un apport exogène de composés puriques. Les conclusions tirées de l'étude des ruminants lors d'une alimentation qui renferme des matières protéiques resteront donc toujours sujettes à caution.

L'examen de nos chiffres (tableau VII) ne laisse aucun doute : l'excrétion d'allantoïne chez les animaux, d'acide urique chez l'Homme — corps qui représentent la quasi-totalité des déchets puriques — diminue régulièrement avec la taille. Cette excrétion nous paraît donc, avant tout, comme celle de l'azote total, sous la dépendance de l'activité générale de l'organisme. Et c'est là une manière de voir qui se trouve complètement justifiée si l'on calcule, comme nous le faisons ci-dessous, le rapport de l'excrétion purique à la dépense énergétique.

	Rat	Lapin	Chien	Porc	Homme
N de l'allantoïne ou de l'ac. urique par kg./24 h. (mg.) (1).....	34	43	41	3,5	1,5
Calories par kg./24 h. (B).....	187 (1)	81 (1)	57 (2)	18 (3)	18,4 (4)
A/B $\times$ 100.....	18	16	18	19	8

La valeur du rapport est sensiblement la même du Porc au Rat alors que la dépense énergétique varie dans la proportion de 1 à 10. L'exception, pour le moment incompréhensible, que présente l'Homme, nous empêche d'affirmer qu'aucune autre cause n'intervient. Mais si la grandeur de la dépense énergétique n'explique point à elle seule l'intensité de l'excrétion purique, elle en est le facteur dominant.

Nos connaissances actuelles sur la teneur des organismes totaux en composés puriques vont nous permettre de discuter le problème de l'intensité relative de destruction des diverses ma-

(1) d'après TERROINE et Mlle S. TRAUTMANN [30].

(2) d'après L. HÉDON [8].

(3) d'après T. DEIGHTON [4].

(4) d'après M. SMITH [23].

tières azotées de l'organisme. Si, au cours du métabolisme endogène minimum, matières protéiques et composés puriques se détruisent dans la même proportion et s'il n'est point une autre source d'allantoïne urinaire que les purines des tissus, le rapport de l'azote de l'allantoïne à l'azote totale de l'urine doit être le même que le rapport de l'azote purique à l'azote total de l'organisme. Cette question peut être étudiée uniquement dans le cas du Rat à l'aide des résultats présentement apportés sur son excrétion urinaire et ceux antérieurement acquis par TRUSZKOWSKI [31] sur sa composition. Les rats normaux renferment 3,28 p. 100 de leur poids frais en azote total et 0,06 p. 100 en azote purique. Ce dernier représente donc 2 p. 100 de l'azote total. Or, 13 p. 100 de l'azote urinaire du Rat s'y trouvent sous la forme d'allantoïne. La disproportion est considérable. S'explique-t-elle par une usure plus rapide des composés puriques ? S'il en est ainsi le rapport de l'azote purique à l'azote total devrait baisser chez les sujets soumis à l'inanition protéique. TRUSZKOWSKI trouve, après une inanition complète ayant provoqué une perte de 30 à 40 p. 100 du poids, que le rapport de l'azote purique à l'azote total est légèrement plus faible. Mais cet abaissement est beaucoup plus le fait de l'augmentation du taux de l'azote total qui passe de 3,28 à 3,71 que de la diminution du taux de l'azote purique, lequel tombe seulement de 0,065 à 0,063. En outre, la comparaison du muscle de Chiens complètement inanitiés avec celui d'animaux soumis pendant trois semaines à une alimentation strictement glucidique ne fait apparaître aucune différence dans la valeur du rapport de l'azote purique à l'azote total [32]. Il est donc impossible d'admettre que l'organisme se vide de son contenu purique plus rapidement que de son contenu protéique.

Une seule hypothèse peut alors permettre de comprendre la discordance entre les proportions d'azote purique dans l'organisme et dans l'urine : l'existence d'une synthèse purique aux dépens des matières protéiques dans le métabolisme endogène tout comme elle a lieu dans le métabolisme exogène. Des expériences actuellement en cours, et dont les résultats seront incessamment publiés, montreront qu'il en est bien ainsi et détermineront la grandeur de cette synthèse. Mais, dès maintenant, une conclusion fort importante s'impose quant à la connaissance du métabolisme purique.

De leurs études sur l'origine des dérivés puriques de l'urine,

TERROINE et Mlle MOUROT [29] concluaient : « Il est impossible d'atteindre directement la valeur exacte du métabolisme endogène des composés purique par l'évaluation de la somme N *allantoïne* + N *acide urique* + N *bases puriques* de l'urine. La valeur la plus approchée s'obtiendra en réalisant toutes les conditions nécessaires pour amener le sujet au niveau minimum de sa dépense azotée totale ».

Or, il semble maintenant que l'excrétion de l'allantoïne, même au niveau minimum de la dépense azotée endogène spécifique, est très éloignée de celle qui correspond exactement à l'usure purique, au métabolisme purique endogène.

Si les composés puriques figurent pour 2 p. 100 de l'azote total dans l'organisme, s'ils représentent 13 p. 100 de la dépense azotée totale de cet organisme, s'il est impossible d'attribuer cette différence à une usure préférentielle des composés puriques et qu'il la faille rapporter à une synthèse aux dépens des déchets protéiques, la part qui revient au métabolisme purique vrai dans le métabolisme azoté total devient extrêmement faible. C'est cette part, que les études auxquelles nous avons fait allusion plus haut, s'efforcent de préciser.

6° *L'excrétion de la créatinine et sa signification.* — L'azote de la créatinine constitue toujours une part importante de l'excrétion azotée totale, mais inégale chez les diverses espèces étudiées. Le rapport de l'azote de la créatinine à la dépense azotée totale varie beaucoup puisque nous le voyons passer de 4,6 chez le Lapin à 28 chez le Porc. Certaines mesures de DEUEL, SANDIFORD et BOOTHBY et de M. SMITH nous le montrent s'élevant à 33 et 35 chez l'Homme. Les processus générateurs de créatinine tiennent donc une très grande place dans le métabolisme endogène. Mais la créatinine ne peut, comme TERROINE l'a affirmé à de multiples reprises, être prise comme indice de ce métabolisme endogène.

Si l'on écarte tout ce qui a trait à l'influence de l'inanition ou des poisons qui exercent une action destructrice sur les matières protéiques de l'organisme, si l'on s'en tient uniquement aux faits observés lors du minimum de dépense azotée endogène spécifique, on peut à l'heure actuelle, réunir les faits suivants sur la valeur du rapport $\frac{N \text{ créatinine}}{N \text{ total}}$ de l'urine :

— chez des sujets de même espèce et de poids très voisin le

rapport peut être très différent (TERROINE, R. BONNET, P. DANMANVILLE et Mlle G. MOUROT [25]) ;

— chez un même sujet le rapport s'élève avec la croissance par suite d'une diminution de la dépense totale et d'une constance de l'excrétion de créatinine (TERROINE, Milles G. BOY, M. CHAMPAGNE et G. MOUROT [26]) ;

— chez des représentants adultes d'espèces variées les valeurs du rapport présentent d'importantes différences (faits acquis par le présent travail),

En conséquence, l'excrétion de la créatinine ne variant nullement comme celle de l'azote total lorsque celui-ci représente uniquement le métabolisme endogène spécifique ne peut être considéré valablement comme un représentant de ce métabolisme.

Le taux élevé d'excrétion de la créatinine pose un problème identique à celui discuté pour le métabolisme purique. D'où provient cette créatinine ? On sait que des physiologistes en grand nombre ont admis une origine musculaire : la créatinine de l'urine serait directement liée à la créatine du muscle. TERROINE, BONNET, DANMANVILLE et Mlle G. MOUROT ont déjà appelé l'attention sur les difficultés que rencontre cette doctrine.

En effet alors que le rapport $\frac{N \text{ créatine}}{N \text{ total du muscle}}$ est toujours voisin de 4, le rapport $\frac{N \text{ créatinine}}{N \text{ total}}$ de l'urine peut atteindre 30 p. 100

lors de la dépense azotée endogène. Des analyses récentes de CHANUTIN [2] portant sur le Rat total montrent que les animaux normaux, après enlèvement de la peau et du tube digestif, renferment 3,37 p. 100 d'azote total et 0,234 p. 100 de créatine soit 0,075 p. 100 d'azote sous cette forme. L'azote de la créatine constitue donc 2 p. 100 de l'azote total. D'autre part nos recherches établissent que, chez le même animal, l'azote de la créatine représente 10 p. 100 de l'azote urinaire.

Or, pendant un régime qui n'apporte pas de matières azotées, le remplacement de la créatine du muscle, si elle disparaît pour être rejetée sous forme de créatinine, ne peut pas s'opérer aux dépens de substances venues du dehors. Nous nous trouvons donc devant le même dilemme que dans le cas de l'excrétion purique : ou la créatine s'use beaucoup plus rapidement que les substances protéiques, ou une partie importante de la créatinine ne provient pas de la créatine,

Si la créatine s'use plus rapidement que les autres constituants azotés du muscle, le rapport $\frac{N \text{ créatine}}{N \text{ total}}$ doit baisser au cours d'un régime sans matières protéiques. Après avoir administré à des Rats pendant 14 jours une alimentation constituée par : dextrine, 76 ; graisse de beurre, 10 ; sucre, 8 ; mélange salin, 3 ; CHANUTIN trouve que ces animaux renferment par 100 g. de poids frais, 3 g.,16 d'azote et 0 g.,225 de créatinine, soit 0 g.,072 d'azote. L'azote de la créatinine est donc de 2,2 p. 100 de l'azote total, exactement comme chez le sujet normal. La disparition de la créatine et la fonte des matières protéiques se sont donc poursuivies à la même vitesse. Pour expliquer le taux élevé de la créatinine urinaire, il faut donc invoquer certainement d'autres précurseurs que la créatine du muscle (1). Il faut songer à un processus de synthèse que nous nous efforçons actuellement de mettre en évidence.

Conclusions.

1. La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté, lors du minimum de dépense endogène spécifique, n'est pas la même chez toutes les espèces animales. L'excrétion de l'allantoïne, sans rester proportionnelle à celle de la somme $N \text{ urée} + N \text{ de } NH^3 + N \text{ aminé}$, marche toutefois de pair avec cette dernière. Les variations de la créatinine sont entièrement indépendantes de celles des autres constituants azotés. La proportion de créatine est infime ou nulle.

2. Le métabolisme protéique, approximativement représenté par la somme $N \text{ urée} + N \text{ de } NH^3 + N \text{ aminé}$ figure pour 60

(1) Nous avons formulé précédemment une hypothèse d'après laquelle l'excrétion de la créatinine serait sous la dépendance simultanée de la dépense énergétique et de la masse musculaire. Nous concluons maintenant que la créatinine ne peut tirer uniquement son origine de la créatine présente dans le muscle. L'antagonisme, au moins apparent, entre ces deux manières de voir, ne nous échappe pas. Il reste à résoudre. Peut-être la créatinine, tout en étant en rapport avec la masse musculaire, provient-elle aussi d'un constituant du muscle autre que la créatine ? Peut-être, tout en étant constante dans le muscle, la créatine se renouvelle-t-elle aux dépens des matières protéiques de l'organisme, réparant ainsi des pertes abondantes ? Ce sont là questions fort obscures appelant de nouvelles investigations.

p. 100 environ dans la dépense azotée minima du Rat, du Chien, du Porc et de l'Homme.

3. Le coefficient d'oxydation protidique

$$\frac{\text{N urée}}{\text{N urée} + \text{N de NH}^3 + \text{N aminé}} \quad \text{ou} \quad \frac{\text{N urée} + \text{N de NH}^3}{\text{N urée} + \text{N de NH}^3 + \text{N aminé}}$$
 dans la dépense azotée endogène minima varie considérablement dans les espèces animales. Représenté par la première formule il est de 97 p. 100 chez le Lapin, 80 p. 100 environ chez le Chien et le Porc, 60 p. 100 chez le Rat. Ces différences tiennent essentiellement aux proportions plus ou moins élevées d'azote aminé présentes dans l'urine. Les variations des coefficients d'oxydation protidique et d'oxydation purique ne sont pas parallèles.

4. Les représentants des diverses espèces de mammifères, même soumis à un régime identique, rejettent des quantités très différentes d'ammoniaque dans l'urine. Ces quantités sont infimes chez le Lapin, assez élevées chez le Rat, le Chien et le Porc. Chaque espèce paraît donc posséder une aptitude propre à l'excrétion urinaire d'ammoniaque, même une fois écartées les causes contingentes dues aux différences de rapport entre les générateurs de bases et les générateurs d'acides des aliments. Les différences observées ne s'expliquent en aucune manière par des variations correspondantes du pH de l'urine.

5. L'excrétion de l'allantoïne est essentiellement sous la dépendance de l'activité générale de l'organisme. Au niveau même de la dépense azotée endogène, le rapport de l'allantoïne urinaire à la dépense énergétique chez les représentants adultes des espèces étudiées, dont la production calorifique varie, dans la proportion de 1 à 10, est une constante.

6. Le rapport urinaire $\frac{\text{N allantoïne}}{\text{N total}}$ est toujours beaucoup plus élevé que le rapport $\frac{\text{N purique}}{\text{N total}}$ de l'organisme producteur. Chez le Rat, le premier est de 13 p. 100 alors que le second est de 2 p. 100. L'organisme maintenant constant son rapport $\frac{\text{N purique}}{\text{N total}}$ soit après une inanition complète ayant provoqué une perte de poids de 30 à 40 p. 100, soit après soumission pendant un temps prolongé à un régime glucidique, la proportion considérable d'allantoïne dans l'urine relève nécessairement d'une

formation synthétique aux dépens de substances autres que les constituants puriques de l'organisme.

L'allantoïne chez les animaux, l'acide urique chez l'Homme, ne sont donc pas uniquement les témoins du métabolisme purique, même au minimum de la dépense azotée endogène. La valeur exacte du métabolisme purique endogène, beaucoup plus faible, en conséquence, que celle admise jusqu'ici, reste à déterminer.

7. Dans le minimum de dépense azotée endogène spécifique, l'azote de la créatinine n'est pas lié à l'azote total par une constance de rapport ni dans les écarts individuels que présentent des animaux de même espèce et de même poids, ni au cours des variations observées pendant la croissance, ni dans les différences qui séparent les espèces. Le taux d'excrétion de la créatinine n'est donc pas un indice valable de la grandeur du métabolisme azoté endogène total.

8. Le rapport urinaire $\frac{N \text{ créatinine}}{N \text{ total}}$ est beaucoup plus élevé, chez toutes les espèces, que le rapport $\frac{N \text{ créatine}}{N \text{ total}}$ de l'organisme.

Chez le Rat, le premier est de 10 p. 100 alors que le second est de 2 p. 100. L'organisme maintenant constant ce dernier rapport après une longue inanition azotée, une part importante de la créatinine excrétée doit tirer son origine de substances autres que la créatine du muscle à moins d'admettre une reconstitution continue de créatine aux dépens de générateurs qui restent à trouver.

BIBLIOGRAPHIE.

1. ARTHUS (M.). — *Précis de chimie physiologique* 5^e édition, p. 396, 1 vol. Masson, Paris, 1908.
2. CHANUTIN. — Studies on the creatine and nitrogen content of the whole rat after the feeding of a variety of diets and after nephrectomy. *Journ. of biol. Chem.*, 1930, **89**, 765-774.
3. CHRISTMAN (A. A.). — Purine metabolism III. Diet and caging as factors in the allantoin excretion of the rabbit. *Journ. of biol. Chem.*, 1930, **86**, 477-489.
4. DEIGHTON (T.). — The basal metabolism of a growing pig *Proc. of the Roy. Soc. (serie B)*, 1923, **95**, 340-355.
5. DEUEL (K. J.), SANDIFORD (I.) and BOOTHBY (W. M.). — A study of the nitrogen minimum. The effect of sixty three days of a protein-free diet on the nitrogen partition products in the urine and on the heat production. *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **76**, 391-406.
6. GRAHAM (G.) and POULTON (E. P.). — *Quart. J. of med*, 1912, **6**, 82. (d'après SMITH, *Journ. of biol. Chem.*, 1926, **68**, 16-31)
7. GROLLMAN (A.). — The urine of the gooselish (*Lophius piscatorius*) its nitrogenous constituents with special reference to the présence in it of trimethylamine oxide *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, 267-278.
8. HÉDON (L.). — Les échanges gazeux et la dépense d'énergie minima du Chien normal. *Arch. int. Physiol.*, 1903, **21**, 45-70.
9. HUNTER (A.). — *Creatine and creatinine*. Monographs on Biochemistry. Longmans, Green and C^o. London, 1928.
10. HUNTER (A.) and GIVENS (M. H.). — A note on the nitrogen metabolism of the coyote. *Journ. of biol. Chem.*, 1910, **8**, 449-463.
11. HUNTER (A.) and GIVENS (M. H.). — The nitrogen excretion of the monkey. *Journ. of biol. Chem.*, 1914, **17**, 55-59
12. HUNTER (A.) and GIVENS (M. H.). — Studies in the comparative biochemistry of purine metabolism. II. The excretion of purine catabolites in the urine of ungulates. *Journ. of biol. Chem.*, 1914, **18**, 416.
13. LANZENBERG (A.). — *L'ammoniaque et l'urée*. 1 vol. VII, p. 251, 1912. Barnéoud et C^{ie}, Laval.
14. MAILLARD (L. C.). — Contribution numérique à l'étude de l'excrétion urinaire de l'azote et du phosphore. *Journ. Physiol. et Path. gen*, 1909, 205.
15. MITCHELL (H. H.) and CARMAN (C. G.). — The biological value of the nitrogen of mixtures of patent white flour and animal foods. *Journ. of biol. Chem.*, 1926, **68**, 183-215,

16. MITCHELL (H. H.), NEVENS (W. B.) and KENDALL (F. E.). — The relation between the endogenous catabolism and the non-protein constituents of the tissues. *Journ. of biol. Chem.*, 1922, **52**, 417-437.
17. NOBUYSHI FUSE. — Beitrage zur vergleichende Biochemie des Harns. *Jap. Journ. of Med. Sciences. II. Biochem. Journ.*, 1925, **1**, 103-110.
18. PALLADIN (A.). — Zur kenntnis der Rolle des Ammoniaks bei den Pflanzenfressern. *Pflüger's Arch.*, 1924, **204**, 150-164.
19. PETRI (J.). — Notiz über den Harnstoffgehalt des Kamelharns. *Ztschr. für physiol. Chem.*, 1927, **166**, 125-127.
20. READ (B.). — Chemical constituents of camel's urine. *Journ. of biol. Chem.*, 1924, **64**, 615-617.
21. ROBISON (R.). — Distribution of the nitrogen constituents of the urine on low nitrogen diet. *Biochem. Journ.*, 1922, **16**, 131-133.
22. SCULL (W. C.) and ROSE (W. C.). — Arginine métabolism I The relation of the arginine content of the diet to the increments in tissue arginine during growth. *Journ. of biol. Chem.*, 1930, **89**, 109-123.
23. SMITH (M.). — The minimum endogenous nitrogen métabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1926, **68**, 15-31.
24. SMITH (W. H.) and SILVETTE (H.). — Note on the nitrogen excretion of camels. *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **78**, 409-411.
25. TERROINE (E. F.), BONNET (R.), DANMANVILLE (P.) et Mlle MOUROT (G.). — Contribution à la connaissance de la physiologie de la créatinine et de la créatine I L'excrétion de la créatinine et de la créatine dans la dépense azotée minima et dans l'inanition. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1932, **14**, 12-46.
26. TERROINE (E. F.), Milles BOY (G.), CHAMPAGNE (M.) et MOUROT (G.). — La répartition de l'azote urinaire dans le métabolisme azoté endogène spécifique au cours de la croissance. *C. R. Ac. Sc.*, 1931, **192**, 634-636.
27. TERROINE (E. F.) et GAROT (L.). — L'excrétion de la créatinine et la grandeur de la dépense énergétique des homéothermes. *Arch. int. Physiol.*, 1926, **27**, 69-85.
28. TERROINE (E. F.), GIAJA (A.) et BAYLE (L.). — La formation de la créatine et des corps puriques de l'urine aux dépens des matières protéiques. *C. R. Ac. Sc.*, 1931, **193**, 958-959.
29. TERROINE (E. F.) et Mlle MOUROT (G.). — L'allantoïne et les corps puriques de l'urine des mammifères proviennent-ils partiellement de la dégradation des substances protéiques ? *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1931, **13**, 94-109.

30. TERROINE (E. F.) et Mlle TRAUTMANN (S.). — Influence de la température extérieure sur la production calorifique de homéothermes et loi des surfaces *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1927, **3**, 422-457.
 31. TRUSZKOWSKI (R.). — Studies in purine metabolism I. Variations in the nuclear plasmic ratio in the adult albino rat. II. Synthesis of purines by the adult mammalian organism. *Biochem. Journ.*, 1926, **20**, 437-446.
 32. TRUSZKOWSKI (R.). — Studies in purine metabolism. IV. The nuclear plasmic ratio in dogs in carbohydrate and feeding and in starvation. *Biochem. Journ.*, 1927, **21**, 1047-1053
 33. ZELLER (H.). — Einfluss von Fett und Kohlehydrat bei Einveisshunger auf die Stickstoffausscheidung. *Arch. für Physiol.* 1914, 213-236.
-

CHAPITRE QUATRIEME.

Influence de la prédominance des générateurs d'acides sur la dépense azotée endogène spécifique.

§ 1. — Objet du travail.

L'étude des effets qu'exerce sur le métabolisme azoté la prédominance dans une ration, tantôt des générateurs d'acides, tantôt des générateurs de bases, a donné naissance à de très nombreuses publications. Que la prédominance des premiers entraîne toujours une augmentation considérable de l'excrétion ammoniacale, que celle des seconds détermine sa diminution, sinon même, comme certains l'ont prétendu, sa disparition ; ce sont là faits classiques, incontestables. Mais à côté de ces acquisitions, que de problèmes encore en suspens ! Plusieurs d'entre eux, et particulièrement les suivants, gagneront sans aucun doute à un nouvel examen effectué dans les conditions précises du métabolisme azoté endogène spécifique.

Influence de la prédominance des générateurs acides sur la grandeur du métabolisme azoté. — C'est là une très vieille question dont l'étude a été abordée par de multiples procédés de valeur très inégale : administration d'acides au cours de l'inanition ; modifications de l'équilibre acides-bases d'une ration riche en azote ; modifications de l'équilibre acides-bases d'une ration pauvre en azote ; influence de l'administration d'acides sur la dépense azotée endogène spécifique.

a) *Administration d'acides au cours de l'inanition.* — GEIL [8] fait absorber à un Chien une solution d'acide phosphorique à 4 p. 100. Si l'on compare l'excrétion azotée urinaire moyenne des pré- et postpériodes avec celle de la période d'introduction d'acide, on trouve pour les 4 expériences : 1,143 contre 1,243 ; 1,220 contre 1,224 ; 2,045 contre 2, 008 ; 2,397 contre 2,259.

FISKE et SOKHEY [7], puis FISKE, GOODELL, HATHAWAY et WEST [6] administrent à des Chats 100 cm³ par kg. d'une solution acide N/10. L'excrétion azotée totale, de 1 g.,04 et 1 g.,10 dans les deux jours qui précèdent, de 1 g.,09 et 1 g.,04 dans les deux jours qui suivent est de 1 g.,09 le jour de l'ingestion d'acide. Sans doute, dans les deux cas, l'ammoniurie est considérable ; mais l'excrétion azotée totale n'a été nullement modifiée.

b) *Modifications de l'équilibre acides-bases au cours d'un régime riche en azote.* — C'est à ce procédé qu'ont eu recours la plupart des expérimentateurs. Choix d'autant plus curieux que les résultats, toujours semblables comme on va le voir, ne réclamaient point d'être indéfiniment contrôlés.

— Un Veau recevant du lait seul rejette 12 g.,4 d'azote par jour et 12 g.,9 s'il s'agit de lait additionné de 25 cm³ ClH normal par livre (STEENBOCK, NELSON et HART [25]).

Un enfant de 7 mois ingère 4 g.,27 d'azote sous forme de lait et rejette 3 g.,40 dans l'urine si ce lait est pris seul, 3 g.,66 s'il est additionné de 250 cm³ ClH N/10 (STOHL et SATO [26]).

— Un Lapin absorbant 500 cm³ de lait par jour excrète 1 g.,570 et 1 g.,480 ; si l'on y ajoute 25 cm³ ClH N/4 l'excrétion azotée est de 1 g.,508 (PALLADIN [19]).

— Lors d'une alimentation mixte présentant un surplus de générateurs de bases qui correspond à 15 cm³ d'une solution normale, un Homme rejette 10 g.,3 d'azote ; ce rejet est de 10 g.,9 si le régime introduit un surplus de générateurs d'acides correspondant à 6 cm³,37 d'une solution normale (SHERMANN et GETTLER [22]).

— A la nourriture mixte habituelle de trois Enfants normaux, on ajoute tantôt un mélange de sels alcalin, tantôt de l'acide sulfurique, de l'acide phosphorique ou un mélange des deux. Pour des quantités très voisines d'azote ingéré (8 g.,38 pour la période acide ; 8 g.,27 pour la période alcaline) les bilans des deux périodes sont respectivement pour chaque Enfant de 0,26 et 0,79 ; 1,55 et 0,69 ; 0,64 et 1,62 (BAUMGARDT [1]).

— Le bilan azoté d'un Chien varie de 0 g.,56 à 1 g.,12 pour une alimentation de base introduisant 8 g.,25 d'azote et constituée par de la viande, du pain, des gâteaux, du lait écrémé desséché et de l'agar ; il passe à 1 g.,10 lorsqu'on ajoute à la ration 1 g.,5 d'acide chlorhydrique par jour (GIVENS et MENDEL [9]).

— Enfin un Porc de 70 à 90 livres nourri de maïs broyé, de farine de viande et de remoulage présente, pour une période de 10 jours, un bilan de 81 g.,06 qui passe à 84 g.,10 pour une même durée, lorsqu'on ajoute à la ration 300 cm³ d'une solution normale d'acide sulfurique (LAMB et EDWARD [15]).

De tous ces faits, bien inutilement multipliés à notre avis, puisqu'ils ne font que se répéter, une conclusion incontestable se dégage : l'addition d'acide, même en quantité très importante, à une ration riche en matières protéiques ne modifie en rien la grandeur du métabolisme azoté. Qu'il s'agisse de l'adulte en état d'équilibre ou du jeune en période de croissance, le bilan n'est nullement modifié.

c) *Modifications de l'équilibre acides-bases au cours d'un régime pauvre en azote.* — Les études sont ici beaucoup moins nombreuses et leurs résultats moins précis.

RÖSE et RAGNAR BERG [21] constatent que le besoin azoté spécifique de l'adulte est satisfait par une ingestion de 5 g.,28 d'azote sous forme de pommes de terre, aliment qui introduit un excès de générateurs de bases, et de 5 g.,85 sous forme de viande, dont l'introduction est accompagnée par celle d'un excès de générateurs d'acides. La satisfaction du besoin exige plus de matières albuminoïdes dans le second cas que dans le premier. En outre la différence réelle est plus grande que celle apparaissant à premier examen. La valeur biologique des albumines de la pomme de terre est nettement inférieure à celle de la viande. La quantité nécessaire à la couverture du besoin devrait donc être plus élevée dans le premier cas. S'il n'en est rien, bien au contraire, c'est que la suprématie des générateurs de bases abaisse le besoin, tandis que celle des générateurs d'acides l'élève.

BORAK [2] donne à des Chiens deux types d'alimentation, l'un de caractère basique (lait, pommes de terre, carottes, un peu de Soja), l'autre de caractère acide (tripes, pain de seigle, farine de seigle). Le rejet d'azote urinaire est beaucoup plus abondant dans le second cas. Mais la cause réelle de la différence est difficile à préciser. La valeur biologique des albumines du lait est beaucoup plus élevée que celles des substances protéiques des tripes (dont la valeur est très faible par suite de l'abondance du tissu conjonctif) et des farines de céréales. Il est donc tout naturel que des quantités plus importantes en aient été retenues sans même l'intervention d'un changement de réaction.

Enfin, JANSEN, BIEHLER et LEGÈNE [14] ajoutent des acides à une même alimentation apportant à l'Homme 3.546 cal. et 4 g.,86 d'azote. L'azote fécal augmente, mais non l'azote urinaire dont la grandeur ne présente aucune variation sensible. Le passage d'une ration alcaline à une ration acide ne serait donc accompagné par aucune modification du métabolisme intime de l'organisme.

d) *Influence de l'ingestion d'acides sur la dépense azotée endogène spécifique.* — C'est à MAC COLLUM et HOAGLAND [17] qu'appartient le mérite d'avoir posé avec clarté et précision la question du retentissement que peut avoir la prépondérance d'une catégorie de générateurs — acides ou basiques — sur la grandeur du métabolisme azoté spécifique. Expérimentant sur des Porcs, ils couvrent la totalité des besoins énergétiques de ces animaux par des matières ternaires — amidon ou graisse — et recherchent ensuite ce que provoque, soit l'addition de mélanges salins à caractère tantôt neutre et tantôt alcalin, soit l'administration en nature de quantités importantes d'acides. Ils montrent tout d'abord que, dans un régime constitué uniquement par de l'amidon, la dépense azotée est plus faible lorsqu'on ajoute à cette matière un mélange de sels à caractère alcalin que lorsqu'elle est accompagnée par un mélange salin neutre : 0,96 contre 1,28 ; 1,09 contre 1,55. En outre l'adjonction d'acide chlorhydrique entraîne une augmentation sensible de l'excrétion azotée : de 1 g.,60 à 2 g.,00 dans un cas, de 2 g.,86 à 4 g.,03 dans l'autre. Une expérience analogue, exécutée peu de temps après par STEENBOCK et GROSS [23] donne des résultats de même sens, mais beaucoup moins accentués. Un Porc de 36 kg. rejette 1 g.,59 d'azote par jour lorsqu'il reçoit 300 g. d'amidon et 1 g.,85 lorsque, à cet amidon, on ajoute 5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Un autre de 18 kg. recevant 350 g. d'amidon excrète 1 g.,56 et 1 g.,37 dans les jours qui précèdent l'administration d'acide et 1 g.,86 lorsqu'on ajoute 1 g.,53 d'acide chlorhydrique.

Ainsi l'examen des divers faits nous amène à des conclusions qui paraissent contradictoires : chaque fois qu'il y a métabolisme non spécifique de l'azote (inanition ou apport exogène abondant de matières protéiques) le métabolisme total n'est pas touché ; mais quand le métabolisme est réduit strictement à sa valeur endogène spécifique, alors il subit l'influence des changements d'équilibre entre les générateurs de bases et les générateurs d'acides de la ration. En est-il réellement ainsi ? Si oui, la contradiction relevée peut-elle s'expliquer ? Ce sont là les premières questions que nous nous sommes posées.

Répartition des composants azotés de l'urine. — Un point sur lequel l'accord est complet entre tous les auteurs précités, c'est l'existence d'une augmentation, parfois considérable de l'excrétion ammoniacale. Or, dans tous les cas où le taux de l'azote total n'a pas changé, la présence de cette ammoniacque entraîne obligatoirement une modification de répartition des composants azotés. Un ou plusieurs de ces composants doivent, de toute nécessité, diminuer ou disparaître pour faire place à l'ammoniacque. C'est une donnée classique d'admettre que la modification de répartition est strictement limitée à l'urée et à l'ammoniacque, l'azote de ces deux substances variant en sens inverse et la somme restant constante. On trouvera un exemple de ce fait dans le travail de STEENBOCK, HART et NELSON [25] lors de l'adjonction d'acide à l'alimentation lactée d'un veau :

	N total	N de urée	N de NH_3	N de urée + N de NH_3
Lait, 20 livres.....	12,40	8,38	4,40	9,78
— — + 16 cm ³ ,5 ClH N par livre de lait	11,49	6,73	4,01	10,74
— — + 25,0.....	12,91	5,56	4,66	10,22

Il convient de remarquer toutefois que la somme « N de urée + N de NH_3 » est légèrement plus élevée pendant l'administration d'acide. Cette légère supériorité se rencontre assez souvent. On la retrouve en particulier chez le porc étudié par LAMB et EWARD [15] : l'azote de cette somme est 8,66 et 8,48 dans la pré- et la postpériode, de 9,99 dans la période au cours de laquelle le sujet reçoit de l'acide sulfurique. Mais s'il n'y a pas toujours compensation exacte entre urée et ammoniacque, il y a toujours chute du premier corps et ascension du second.

En est-il de même lors de l'action de l'acide sur un organisme placé au niveau minimum de la dépense azotée endogène ? Tout d'abord, si, comme l'indiquent MAC COLLUM et HOAGLAND — et nous confirmerons pleinement cette indication dans la suite — il y a augmentation parfois importante de l'azote total, cette augmentation portera-t-elle uniquement sur l'ammoniacque ? Ces auteurs insistent sur le fait que l'excrétion de la créatinine n'est pas modifiée. Mais ils n'ont point cherché ni ce qui se passe du côté du métabolisme purique, ni la valeur de l'excrétion d'azote aminé. En outre cette insuffisance de détermination re-

tire toute précision à l'azote indéterminé. On ne peut donc savoir si l'augmentation ne se porte pas aussi sur les corps qui rentrent dans ces trois groupes.

D'autre part, il est frappant de constater, toujours dans le travail de MAC COLLUM et HOAGLAND, la constance d'excrétion lorsqu'on passe de la période témoin (0 g.,55 N de urée par jour) à la période acide (0 g.,54) cependant que l'azote ammoniacal s'est élevé de 0 g.,384 à 1 g.,440. On ne saurait donc plus parler ici d'un simple balancement compensateur entre urée et ammoniac. Mais alors d'où provient l'ammoniaque ?

MILHEIRO [18] dans une étude horaire de l'élimination azotée après le repas, relève une augmentation de l'azote aminé et une diminution de l'azote ammoniacal. D'une manière générale la courbe de l'excrétion ammoniacale serait exactement inverse de celle de l'excrétion aminée. Cet antagonisme serait la conséquence d'une désamination intrarénale, désamination qui se ferait sous l'influence des acides. Au début de la digestion, l'estomac soustrayant à l'organisme une certaine quantité d'acides par suite de la sécrétion de l'acide chlorhydrique, la quantité d'acides rejetée par le rein s'abaisse et la désamination rénale diminue. Si cette manière de voir est exacte, l'excrétion d'azote aminé doit diminuer lors de l'administration de quantités importantes d'acides. En est-il ainsi ?

Tous les faits qui viennent d'être exposés justifient amplement la nécessité d'une étude complète des modifications que subit la répartition des représentant urinaires du métabolisme azoté lors de l'introduction de quantités d'acides plus ou moins abondantes.

Créatinurie et acidose. — L'apparition de la créatine dans l'urine au cours du diabète, qu'il s'agisse de sa forme pathologique chez l'Homme ou de sa production expérimentale par le phlorhizozide chez l'animal, est incontestable. De nombreux auteurs attribuent ce phénomène à l'acidose. D'une discussion des travaux parus sur cette question, HUNTER [13, p. 213] conclut que l'acidose ne paraît pas être un facteur déterminant direct de la créatinurie. Mais il ne lui semble pas impossible qu'elle puisse jouer un rôle subsidiaire et peut-être son action excitante sur le métabolisme est-elle à considérer.

Les études poursuivies sur le diabète ne peuvent, à elles seules, résoudre la question. Le diabète comporte des phénomènes pa-

thologiques trop nombreux et trop variés pour qu'on puisse considérer l'un d'entre eux seul comme cause de la créatinurie. Et précisément les autres caractères du diabète ont été invoqués. Pour les uns, la créatine, normalement formée, ne serait plus transformée en créatinine, cette transformation ne pouvant être effectuée que par un organisme sachant utiliser le glucose. Pour TERROINE, BONNET, DANMANVILLE et Mlle G. MOUROT [27] la créatinurie serait avant tout un indice de l'augmentation de dégradation azotée qui accompagne toujours le diabète. Mais si, comme le pensent BRUNQUIST, SCHWELLER et LOEVENHART [13] un trouble de l'équilibre acide-base dans le sens acide favorise l'apparition de la créatine dans l'urine, seule l'étude directe de l'intoxication acide, sans phénomènes surajoutés, permettra de s'en assurer.

STEENBOCK et GROSS [23] qui administrent de l'acide chlorhydrique à des Porcs inanitiés ou soumis à un régime strictement glucidique, observent des effets assez discordants. Ils concluent : « Le fait néanmoins est clair que l'administration d'acide à un degré qui est toléré par l'animal, peut accroître ou ne pas accroître l'élimination de créatine ». Toutefois, il convient de remarquer avec les auteurs que la quantité d'acide administrée a très peu modifié le pH de l'urine. Rien ne permet donc de nier qu'une intoxication acide plus intense n'aurait pas provoqué l'excrétion de créatine. Dans un mémoire ultérieur, les mêmes investigateurs [24] attribuent la créatinurie provoquée par l'ingestion de caséine à la fois à une transformation de l'arginine et à une action excitante sur le métabolisme endogène de l'acide phosphorique libéré par la rupture de la caséine. Ils déclarent en outre que la cystine provoque la créatinurie seulement lorsque l'acide sulfurique libéré par son oxydation n'est pas neutralisé. Enfin ils font disparaître, par administration d'acétate de soude, la créatinurie qui accompagne toujours chez le Porc l'alimentation par l'amidon seul cependant que l'urine, d'acide, devient alcaline.

L'intervention des modifications de l'équilibre acide-base du régime sur la marche de la créatinurie ne semblerait donc pas douteuse. Mais d'autre part, DENIS et MINOT [5] ne peuvent relever aucune modification sensible de la créatinurie chez la Femme et chez l'Enfant par ingestion de bicarbonate de soude.

La question reste donc litigieuse. Il convenait d'en reprendre l'étude en poussant les phénomènes à l'extrême, autant que faire se peut, par une intoxication acide intense.

Au total :

Administrer, à un animal recevant une alimentation constituée de manière à l'amener au niveau minimum de sa dépense azotée endogène, des quantités importantes d'acides provoquant un abaissement plus ou moins considérable du pH de l'urine en vue de rechercher :

— Si les modifications de l'équilibre acide-base de la ration retentissent sur la grandeur du métabolisme azoté endogène spécifique ;

— Si la répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté, dans l'intoxication acide, présente des modifications portant uniquement sur les taux respectifs de l'urée et de l'ammoniaque dont la somme resterait sensiblement constante ou si, au contraire, elle intéresse d'autres composés et lesquels ;

— Si l'intoxication acide est, ou non, provocatrice de créatinurie ;

Tels sont les principaux objets de cette dernière partie de notre travail.

§ 2. — Technique.

L'animal utilisé est toujours le Porc. L'alimentation de base est celle décrite dans toutes nos études précédentes. Elle contient un mélange de sels à prédominance marquée de générateurs alcalins. L'urée excrétée pendant la période au cours de laquelle cette alimentation de base est ingérée oscille de 8,0 à 8,8. Pour provoquer l'intoxication acide à des degrés divers il a été ajouté à la ration soit du phosphate monopotassique, soit de l'acide phosphorique ou de l'acide chlorhydrique en quantités variées. Nous nous sommes efforcé d'encadrer la période acide entre deux périodes alcalines de durée suffisante. Nous n'y avons point toujours réussi. Une intoxication acide sévère est mal supportée par un animal qui reçoit déjà une alimentation sans matières protéiques. Dans plusieurs cas, la postpériode a dû être écourtée ou supprimée.

Nos procédés de dosage sont restés les mêmes. Dans deux cas, nous avons procédé à la détermination du Soufre urinaire (total et acide) en utilisant la méthode de ROBINSON.

TABLEAU I.

Porc n° 1. — Alimentation glucidique. Poids : au début, 43 kg., 5 ; à la fin, 14 kg., 5.
(quantité quotidienne de N ingérée : 0 g., 120)

Dates	Urine cm ³	N urinaire total g.	N urée g.	N de NH ₃ g.	N aminé g.	N allantoiné g.	N créatinine totale g.	N créatinine préformée g.	N créatine g.	N indéterminé g.	pH
Première période. — 10 g. par jour mélange salin ordinaire.											
27-5-29	1275	1,516	0,704	0,405	0,435	0,452	0,459	0,452	0,007	0,261	8,2
28 —	1295	1,709	1,035	0,185	0,429	0,450	0,435	0,128	0,007	0,075	8,0
29 —	1240	1,671	1,039	0,128	0,431	0,127	0,449	0,445	0,004	0,097	8,0
30 —	1200	1,528	0,896	0,093	0,412	0,136	0,443	0,437	0,006	0,148	8,0
31 —	1205	1,624	1,068	0,062	0,420	0,472	0,434	0,123	0,011	0,068	8,1
1-6-29	1250	1,360	0,793	0,410	0,093	0,156	0,430	0,120	0,010	0,084	8,2
2 —	1070	1,219	0,719	0,444	0,420	0,097	0,419	0,108	0,041	0,020	8,1
3 —	1650	1,352	0,804	0,153	0,072	0,178	0,413	0,104	0,009	0,032	8,1
4 —	1175	1,278	0,780	0,415	0,095	0,413	0,434	0,126	0,042	0,444	8,1
Valeurs moyennes :		1,302	0,774	0,430	0,095	0,436	0,424	0,413	0,010	0,043	
Deuxième période. — 5 g. par jour d'un mélange de ClNa, ClK, SO ⁴ K ² et PO ⁴ H ² K en proportions correspondantes à celles contenues dans le mélange salin ordinaire + 40 g. PO ⁴ H ² K											
5-6-29	1100	1,568	0,865	0,188	0,233	0,406	0,416	0,110	0,006	0,060	7,8
6 —	1059	1,251	0,657	0,464	0,070	0,125	0,419	0,113	0,006	0,416	7,6
7 —	1480	1,379	0,715	0,238	0,138	0,143	0,420	1,107	0,013	0,025	7,5
8 —	1385	1,579	0,814	0,175	0,121	0,142	0,418	0,106	0,042	0,209	7,5
Valeurs moyennes :		1,444	0,762	0,191	0,140	0,129	0,419	0,119	0,040	0,102	

TABEAU II.

Porc n° 2. — Alimentation glucidique. Poids : au début et à la fin, 12 kg., 5.

Dates	Urine cm ³	N urinaire total g.	N urée g.	N de NH ₃ g.	N aminé g.	N allantoïne g.	N créatinine totale g.	N créatinine préformée g.	N créatine g.	N indéterminé g.	pH
Première période. — 10 g. mélange salin ordinaire par jour.											
16-9-29	1325	0,990	0,216	0,417	0,124	0,272	0,112	0,087	0,025	0,149	8,1
17 —	1330	1,322	0,589	0,124	0,149	0,241	0,133	0,128	0,005	—	8,5
18 —	1265	1,156	0,643	0,085	0,145	0,143	0,127	0,117	0,010	0,043	8,2
19 —	1280	1,117	0,477	0,079	0,091	0,218	0,128	0,094	0,034	0,124	8,5
20 —	1250	1,134	0,449	0,077	0,117	0,242	0,130	0,095	0,045	0,119	8,5
21 —	1165	1,125	0,605	0,090	0,080	0,173	0,125	0,095	0,030	0,052	8,0
22 —	1180	1,009	0,486	0,091	0,118	0,174	0,129	0,099	0,030	—	7,8
23 —	1425	dos. perdu	0,365	0,118	0,160	0,112	0,119	0,103	0,016	—	8,0
<i>Valeurs moyennes :</i>		1,122	0,478	0,098	0,149	0,197	0,125	0,102	0,023	0,078	
Deuxième période. — 50 cm ³ par jour d'une solution apportant 6 g., 05 PO ⁴ H ₃ .											
24-9-29	1550	1,283	0,408	0,419	0,203	0,122	0,113	0,106	0,007	0,018	6,5
25 —	1330	1,349	0,333	0,502	0,191	0,095	0,103	0,094	0,009	0,125	6,2
26 —	1190	1,637	0,432	0,662	0,223	0,136	0,117	0,101	0,016	0,067	6,1
27 —	1660	1,618	0,434	0,509	0,291	0,170	0,130	0,099	0,031	0,084	5,9
28 —	1445	1,768	0,464	0,782	0,247	0,095	0,128	0,100	0,028	0,052	6,0
29 —	1435	1,753	0,234	0,793	0,287	0,147	0,121	0,098	0,023	0,171	5,9
30 —	1270	1,318	0,458	0,662	0,174	0,137	0,106	0,086	0,020	0,081	5,6
31 —	1370	1,769	0,242	0,872	0,203	0,133	0,179	0,113	0,066	0,140	5,6
<i>Valeurs moyennes :</i>		1,561	0,338	0,650	0,227	0,129	0,124	0,099	0,025	0,092	
Troisième période. — 10 g. par jour mélange salin ordinaire.											
1-10-29	870	0,925	0,269	0,317	0,108	0,095	0,105	0,091	0,014	0,031	6,1
2 —	1000	1,054	0,421	0,249	0,125	0,114	0,093	0,081	0,012	0,052	6,9
3 —	1080	1,101	0,388	0,401	0,121	0,098	0,122	0,099	0,023	—	7,1
4 —	500	1,106	0,620	0,185	0,087	0,088	0,096	0,080	0,016	0,080	7,4
5 —	855	1,138	0,643	0,156	0,112	0,073	0,117	0,086	0,031	0,037	7,4
<i>Valeurs moyennes :</i>		1,111	0,550	0,430	0,106	0,086	0,111	0,088	0,023	0,058	

TABEAU III.

Pore n° 3. — Alimentation glucidique. Poids : au début, 44 kg.,5 ; à la fin, 44 kg.

Dates	Urine cm ³	N urinaire total g.	N urée g.	N de NH ₃ g.	N aminé g.	N allantoiné g.	N créatinine totale g.	N créatinine préformée g.	N créatine g.	N indéterminé g.	pH
Première période. — 10 g. par jour mélange salin ordinaire.											
16-10-29	4135	1,037	0,275	0,086	0,457	0,207	0,435	0,114	0,021	0,177	8,2
17 —	4410	1,076	0,414	0,109	0,432	0,244	0,103	0,099	0,004	0,077	8,6
18 —	4330	1,103	0,484	0,131	0,108	0,196	0,108	0,092	0,016	0,076	8,6
19 —	4310	1,087	0,375	0,115	0,106	0,168	0,117	0,088	0,029	0,206	8,5
20 —	4175	1,371	0,627	0,195	0,160	0,168	0,132	0,088	0,044	0,089	8,5
21 —	4235	1,277	0,543	0,218	0,108	0,154	0,127	0,086	0,041	0,127	8,1
22 —	4065	1,368	0,624	0,186	0,159	0,182	0,144	0,097	0,017	0,103	8,2
23 —	1565	dos. perdu	0,307	0,150	0,127	0,105	0,103	0,086	0,017	—	8,0
<i>Valeurs moyennes :</i>		1,488	0,456	0,448	0,432	0,177	0,416	0,093	0,023	0,161	—
Deuxième période. — Par jour : 10 g. mélange salin + 50 cm ³ ClH 2N.											
24-10-29	4360	1,255	0,393	0,323	0,444	0,201	0,111	0,074	0,037	0,083	7,0
25 —	1245	1,256	0,284	0,504	0,171	0,095	0,114	0,094	0,020	0,058	6,8
26 —	1000	1,814	0,611	0,709	0,206	0,120	0,128	0,105	0,023	0,050	6,0
27 —	940	1,392	0,500	0,380	0,176	0,129	0,111	0,093	0,018	0,096	5,9
28 —	1365	1,445	0,214	0,538	0,187	0,073	0,105	0,084	0,021	0,028	5,9
<i>Valeurs moyennes :</i>		1,366	0,400	0,491	0,177	0,123	0,414	0,090	0,024	0,060	—

TABLEAU IV.

Pore n° 4. — Alimentation glucidique. Poids : au début, 14 kg. ; à la fin, 14 kg., 5
[N ingéré par jour : 0 g., 370]

Dates	Urine cm ³	N urinaire total g.	N urée g.	N de NH ₃ g.	N aminé g.	N allantoine g.	N créatinine totale g.	N créatinine préformée g.	N créatine g.	N indéterminé g.	pH
Première période. — 10 g. par jour mélange salin ordinaire.											
19-11-29	1470	1,430	0,500	0,167	0,312	0,176	0,165	0,145	0,020	0,110	8,1
20 —	1275	1,326	0,592	0,072	0,119	0,182	0,153	0,135	0,048	0,201	8,1
21 —	1445	1,504	0,756	0,072	0,194	0,194	0,165	0,145	0,020	0,120	8,1
22 —	1670	0,968	0,244	0,073	0,250	0,174	0,178	0,140	0,038	0,049	8,1
23 —	1365	1,077	0,496	0,091	0,186	0,163	0,160	0,142	0,018	—	8,1
24 —	1400	1,987	1,038	0,182	0,226	0,224	0,184	0,150	0,034	0,130	8,1
Valeurs moyennes :		1,381	0,621	0,109	0,214	0,185	0,167	0,142	0,024	0,085	
Deuxième période. — Solution de PO ⁴ H ₃ apportant 6 g., 09.											
26-11-29	1700	3,888	0,743	0,612	0,187	0,174	0,189	0,137	0,052	1,978	6,4
27 —	2060	2,059	0,201	0,622	0,257	0,246	0,197	0,137	0,060	0,436	6,2
28 —	1630	1,739	0,327	0,604	0,285	0,176	0,183	0,140	0,043	0,164	6,0
29 —	1125	3,102	0,813	0,487	0,239	0,199	0,180	0,130	0,050	1,182	6,0
30 —	1430	2,298	0,280	0,440	0,259	0,228	0,180	0,148	0,032	0,920	6,0
Valeurs moyennes :		2,617	0,474	0,553	0,263	0,204	0,185	0,138	0,047	0,936	

TABLEAU VI.

Porc n° 6. — Alimentation glucidique. Poids : 15 kg., 5. (N ingéré par jour : 0 g., 275. S ingéré par jour : 0 g., 075).

Dates	Urine cm ³	N total g.	N urée g.	N aminé g.	N de NH ₃ g.	N allantoïne) g.	N créatinine g.	N indéterminé g.	S total g.	S acide g.	S neutre g.	pH
Première période. — Par jour 10 g. Mélange salin ordinaire.												
28-6-31 ..	1525	1,190	0,625	0,470	0,035	0,446	0,475	0,069	0,152	0,134	0,018	8,2
29 —	1680	1,310	0,765	0,427	0,041	0,436	0,461	0,110	0,165	0,120	0,045	8,2
30 —	1600	1,585	1,000	0,180	0,054	0,482	0,458	—	0,145	0,112	0,033	8,6
1-7-31	1800	1,310	0,780	0,070	0,043	0,462	0,474	0,081	0,121	0,097	0,024	8,6-8,8
2 —	1645	1,415	0,850	0,238	0,018	0,421	0,455	0,034	0,166	0,110	0,056	8,8
3 —	1650	1,680	1,160	0,120	0,033	0,463	0,450	0,036	0,152	0,123	0,029	8,6
<i>Valeurs moyennes :</i>		1,445	0,863	0,451	0,034	0,446	0,462	0,060	0,150	0,116	0,034	
Deuxième période. — Par jour, 10 g. ClH.												
4-7-31 ...	1600	2,240	1,280	0,224	0,323	0,423	0,461	0,129	0,164	0,130	0,034	4,8-5
5 —	1475	2,155	1,085	0,305	0,397	0,465	0,451	0,052	0,137	0,100	0,037	4,6
<i>Valeurs moyennes :</i>		2,197	1,182	0,264	0,360	0,444	0,456	0,090	0,150	0,115	0,035	

TABEAU VII.

Influence d'une prédominance marquée des éléments acides dans l'alimentation sur la grandeur et la répartition de l'azote urinaire dans la dépense azotée endogène spécifique [valeurs exprimées en mg.].

	N total	N urée	N aminé	N de NH ₂	N allantoiné	N créatinine	N créatine	N indéterminé	S total	S acide	S neutre	pH (1)
Porc n° 1 (Tableau I).												
Période sans adjonction d'acide	1302	774	95	130	136	114	10	43	—	—	—	8,1-8,2
Période avec adjonction d'acide	1444	762	140	191	129	109	10	102	—	—	—	7,5-7,8
Différence	+ 142	- 12	+ 45	+ 61	- 7	- 5	0	+ 59	—	—	—	
Différence en p. 100	+ 10,9	- 1,5	+ 47	+ 46	- 5,1	- 4,3	0	+ 137	—	—	—	
Porc n° 3 (Tableau III).												
Période sans adjonction d'acide	1188	456	132	148	177	93	23	161	—	—	—	8,0-8,6
Période avec adjonction d'acide	1366	400	177	491	123	90	24	60	—	—	—	5,9-7,0
Différence	+ 178	- 50	+ 45	+ 343	- 54	- 3	1	- 101	—	—	—	
Différence en p. 100	+ 15,0	- 10,9	+ 34	+ 231	- 30	- 3,2	- 5	- 168	—	—	—	
Porc n° 5 (Tableau V).												
Pré-période sans adjonction d'acide	1230	715	114	49	112	91	0	149	153	132	21	8,4-8,8
Post-période sans adjonction d'acide	1320	886	99	45	107	90	0	93	127	105	22	8,8
Moyenne des pré-et post-périodes	1275	800	103	47	109	91	0	121	140	118	22	
Période avec adjonction d'acide	1520	585	165	426	109	91	0	144	185	150	35	5,8-6,4
Différence	+ 255	- 215	+ 62	+ 379	0	0	0	+ 23	+ 45	+ 32	+ 13	
Différence en p. 100	+ 20,0	- 26,8	+ 60,1	+ 806	0	0	0	+ 19	+ 31	+ 27	+ 59	

TABEAU VII (suite et fin).

Influence d'une prédominance marquée des éléments acides dans l'alimentation sur la grandeur et la répartition de l'azote urinaire dans la dépense azotée endogène spécifique [valeurs exprimées en g.].

	N total	N urée	N amine	N de NH ₃	N allantoiné	N créatinine	N créatine	N indétérminé	S total	S acide	S neutre	pH (1)
Porc n° 2 (Tableau II).												
Préperiode sans adjonction d'acide	4122	478	419	98	497	402	23	78	—	—	—	7,8-8,5
Postperiode sans adjonction d'acide	4141	550	406	430	86	88	23	58	—	—	—	7,4
Moyenne des pré- et post-périodes	4116	514	412	414	141	95	23	68	—	—	—	
Période avec adjonction d'acide	4561	338	227	650	129	99	25	92	—	—	—	5,9-6,5
Différence	+ 555	- 176	+ 115	+ 544	- 12	4	+ 2	24	—	—	—	
Différence en p. 100	+ 49,7	- 34,2	+ 102	+ 471	- 8	4	+ 8	+ 35	—	—	—	
Porc n° 6 (Tableau VI).												
Période sans adjonction d'acide	1445	863	151	34	446	462	—	60	150	416	34	8,2-8,8
Période avec adjonction d'acide	2197	1182	264	360	144	456	—	90	150	415	35	4,6-5,0
Différence	+ 782	+ 319	+ 113	+ 326	- 2	6	—	30	0	- 1	- 1	
Différence en p. 100	+ 55,2	+ 36,9	+ 74,8	+ 958	- 1,3	- 3,7	—	+ 50	0	- 0,8	- 3	
Porc n° 4 (Tableau IV).												
Période sans adjonction d'acide	1381	621	214	109	185	142	24	85	—	—	—	8,4
Période avec adjonction d'acide	2617	474	263	553	204	438	47	936	—	—	—	6,0-6,4
Différence	+ 1236	- 147	+ 49	+ 444	+ 19	- 4	+ 23	+ 851	—	—	—	
Différence en p. 100	+ 89,5	- 23,6	+ 22,8	+ 407	+ 10	- 2,8	+ 96	+ 1004	—	—	—	

§ 3. — Résultats expérimentaux.

Les résultats expérimentaux sont réunis dans les tableaux I à VI. L'examen du pH de l'urine montre que l'intoxication acide a toujours été très marquée, sauf chez le premier sujet où la modification du rapport acides-bases de la ration était très faible.

La seule observation importante est relative au crédit qu'il convient d'accorder aux résultats observés chez le Porc n° 4. L'urine de cet animal a toujours été, pendant la période acide, très visqueuse. Nous avons eu l'impression que le précipité de xanthylurée s'y faisait fort mal. Or la quantité d'urée trouvée est exceptionnellement faible et celle d'azote indéterminé anormalement élevée. Il convint donc de faire des réserves sur ces deux valeurs, réserves dont il y aura lieu de tenir compte dans la discussion des résultats.

§ 4. — Discussion des résultats.

Pour discuter plus commodément la signification des résultats observés pour chaque animal, nous avons réuni dans le tableau VII les valeurs moyennes de chaque période. Puis, pour chaque élément dosé nous avons calculé, en valeur absolue et en p. 100, la variation que présente la période acide par rapport à la période alcaline.

1° *Grandeur de l'excrétion azotée totale.* — L'examen du tableau VII ne laisse aucun doute. Le passage du pH urinaire, d'une légère alcalinité à l'acidité est toujours accompagnée d'une augmentation de l'excrétion azotée. Cette augmentation est parfois considérable ; chez le sujet n° 4, l'excrétion a doublé lorsque l'urine passe de pH 8,1 à pH 6,0. Chez un animal préalablement placé, par une alimentation appropriée, au niveau minimum du métabolisme azoté endogène spécifique, une prédominance marquée des générateurs d'acides dans la ration entraîne une augmentation toujours sensible et parfois très importante de la dépense azotée. Il y a là une confirmation complète des faits avancés par MAC COLLUM et HOAGLAND.

Que ce phénomène est directement en rapport avec le degré de l'intoxication, avec le besoin d'en neutraliser les effets no-

eifs, c'est là un fait qui ressort nettement de la comparaison des pH urinaires et des augmentations d'azote total. Lorsque la quantité d'acide ingérée est faible, que le pH urinaire s'abaisse seulement de 8,1 — 8,2 à 7,5 — 7,8 l'excrétion n'augmente que de 10,9 p. 100 (sujet 1). L'accroissement est de 20 p. 100, lorsque le pH passe de 8,8 à 5,8 — 6,4 (sujet 5), de 55 p. 100 lorsqu'il tombe de 8,2 — 8,8 à 5,0 — 4,6. Donc, plus la compensation est difficile, plus grande est la quantité de matières azotées décomposées.

D'autre part, il est certain que l'organisme résiste vigoureusement à cette dégradation. Tant que l'introduction d'acide est relativement faible, elle est peu marquée. C'est ainsi que le sujet n° 1 élève à peine son excrétion azotée totale. Même une ingestion d'acide abondante, faisant apparaître un pH urinaire voisin de 6,0, n'est accompagnée que par une élévation de 20 p. 100 du rejet de l'azote total. Sans doute, toute une série de mécanismes régulateurs utilisant les bases fixes de l'organisme, entrent en jeu tout d'abord. C'est seulement après la rupture de cette première ligne de défense que les matières azotées sont attaquées. Il serait intéressant, à cet égard, de déterminer simultanément l'excrétion minérale, par l'urine et par l'intestin, et la variation des substances salines dans le sang au cours d'intoxications acides de gravité croissante.

Mais comment concilier maintenant ces faits, en apparence antagonistes, et tous deux observés lors de l'introduction d'acides : augmentation incontestable et parfois considérable de la dégradation azotée lorsque l'animal est au niveau même de la dépense endogène spécifique ; absence de toute modification soit au cours de l'inanition, soit pendant un régime riche en matières protéiques ? Pour nous, dans tous les cas il faut faire intervenir une rupture d'équilibre dans les humeurs entre les acides et les bases. Cette rupture entraîne automatiquement la mise en marche de mécanismes régulateurs qui tendront à ramener à la normale la composition du milieu intérieur. Or, quelles que soient les étapes intermédiaires, le terme final de cette régulation est le rejet simultané de l'excès d'acide et d'une quantité importante d'ammoniaque. Pour faire de l'ammoniaque, quelle qu'en soit l'origine, il faut des composés azotés. S'il y a métabolisme non spécifique intense — inanition ou alimentation protéique abondante — l'ammoniaque trouvera là son origine. Mais si l'apport azoté est sensiblement égal au besoin mini-

mum, mieux encore s'il est nul, les processus régulateurs ne trouveront plus assez de composés azotés pour former l'ammoniaque. Une dégradation supplémentaire des tissus s'en suivra. C'est elle que nous observons.

Sur ce point, il importe de bien préciser notre pensée. Nous n'entendons nullement dire que l'excès d'ammoniaque rejeté par l'urine provient immédiatement d'une désamination dans tous les tissus et d'une libération d'ammoniaque dans le milieu intérieur. Pour qu'on put ainsi conclure, il faudrait mettre en évidence une élévation sensible du taux de l'ammoniaque sanguine et c'est là une mesure qui n'a point été faite. Nous affirmons uniquement que l'intoxication acide entraîne une dégradation supplémentaire des matières azotées de l'organisme lorsqu'il n'y a point métabolisme exogène de substances protéiques. L'ammoniaque qui accompagne l'acide dans l'urine se forme aux dépens des corps libérés par cette dégradation et par un mécanisme qui reste à préciser.

2° *La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté.* — Un fait hors de conteste ressort de l'examen du tableau VII. Dans l'augmentation de dépense azotée totale que provoque l'intoxication acide, il n'y a pas variation simultanée des principaux éléments de cette dépense. Tout d'abord, et c'est là une simple confirmation des observations de MAC COLLUM et HOAGLAND, l'excrétion de la créatinine reste remarquablement constante, même lorsque l'excrétion azotée totale varie du simple au double.

D'autre part, l'allantoïne ne suit nullement la marche de l'excrétion azotée totale. Dans un seul cas (sujet 3) elle présente une modification sensible et c'est une chute. Dans tous les autres, ou la variation est très faible et de sens inverse (sujets 2 et 4) ou elle est nulle le plus souvent (sujets 1, 5 et 6). L'effet de l'acide permet donc une nouvelle dissociation dans le métabolisme global. Jusqu'ici, et l'étude d'un même sujet à des périodes différentes de son existence, et la comparaison de représentant adultes de diverses espèces nous avaient montré l'excrétion de l'allantoïne allant de pair avec celle de l'azote total. L'action toxique de l'acide manifeste la possibilité d'une indépendance. Nouvel argument en faveur de la doctrine défendue par TERRORNE et qui voit dans le métabolisme azoté total une somme d'opérations qui ne sont pas nécessairement liées les unes aux autres.

Si la créatinine et l'allantoïne ne participent point à l'augmentation totale de la dépense provoquée par l'intoxication acide, il ne reste que deux groupes de corps pouvant l'expliquer : d'une part, ceux qui proviennent essentiellement des matières albuminoïdes, l'urée, l'ammoniaque, les acides aminés ; d'autre part, ceux qui sont groupés sous la désignation d'azote indéterminé. En ce qui regarde les premiers, il convient de procéder successivement à un examen global de leur somme et à un examen individuel de chacun d'eux.

Nous avons relevé ci-dessous la valeur de chacun des deux groupes et calculé leur part respective dans l'augmentation azotée totale.

N ^{os} des sujets	Augmentation totale de l'excrétion azotée (mg.)	Augmentation de la somme N urée + N de NH ₃ + N aminé (mg.)	Part de l'augmentation de la somme N urée + N de NH ₃ + N aminé dans l'augmen- tation azotée totale. (p. 100)	Augmentation de l'azote indéterminé (mg.)	Part de l'augmentation de l'azote indéterminé dans l'augmentation azotée totale (p. 100)
1	142	94	66	59	34
3	178	338	—	— 101	—
5	255	226	88	23	9
2	556	483	87	24	4
6	782	758	97	30	3
4	1236	346	28	851	68

Si l'on excepte le cas du Porc n° 4 — où l'azote indéterminé est exceptionnellement élevé vraisemblablement par suite d'une détermination inexacte de l'urée — partout ailleurs c'est le métabolisme protéique principalement, c'est même, pourrait-on dire, le métabolisme protéique à peu près uniquement qui fait les frais de l'augmentation de dépense azotée. Une protéolyse peut donc s'opérer sans que soit modifiée le moins du monde ni la production de créatinine, ni celle de l'allantoïne. Cette séparation tient-elle à ce que, comme le croient MAC COLLUM et HOAGLAND, tous les organes ne participent pas à cette dégradation supplémentaire, le foie étant seul atteint ? Signifie-t-elle au contraire que, dans tous les tissus, les processus de destruction des divers

composants azolés ne se commandent pas nécessairement. Ce sont là questions qui restent à étudier.

A cet égard, il serait du plus grand intérêt de savoir comment varie l'excrétion des différentes formes du Soufre et, singulièrement du Soufre neutre dont FOLIN a fait, à côté de la créatinine, un représentant du métabolisme endogène. Nous ne pouvons malheureusement rien conclure de nos deux essais sur ce point, les résultats étant contradictoires. Dans un cas, toutes les formes de Soufre augmentent et dans une proportion plus élevée que l'azote total ; dans l'autre, elles restent invariables.

L'existence d'une protéolyse supplémentaire dans l'intoxication acide trouve une preuve nouvelle dans la considération individuelle des éléments de la somme « N urée + N de NH_3 + N aminé ». Tout d'abord, dans la plupart des cas et conformément à l'affirmation classique, le taux de l'urée baisse, mais il n'en est pas toujours ainsi. En même temps qu'une augmentation de 55 p. 100 de la dépense azotée totale toute entière, explicable par une élévation de la somme « N urée + N de NH_3 + N aminé », le Porc n° 6 présente une excrétion uréique nettement accrue. D'autre part, un fait constant dans toutes nos observations, c'est l'accroissement toujours important de l'azote aminé.

Au total, l'action initiale de l'acide sur les composés azotés de l'organisme nous apparaît maintenant comme une attaque strictement limitée aux matières albuminoïdes et ne touchant ni les composés puriques, ni les corps générateurs de créatinine.

3° *L'excrétion ammoniacale.* — Les opinions les plus variées ont été formulées sur la nature du lien qui unit incontestablement l'excrétion rénale d'ammoniaque et celle des acides. Comme nous l'avons indiqué dans nos précédentes études, POŁONOWSKI et BOULANGER ne voient nullement pH et grandeur de l'excrétion ammoniacale s'opposer mathématiquement. Une même conclusion se dégage des travaux de GOIFFON [10] puisque, pour un même pH de 5,0, l'ammoniaque est de 712 dans un cas, de 432 dans l'autre. D'ailleurs cet auteur signale des variations considérables de l'acidité totale de l'urine pour un même pH. En réalité, d'après lui, deux éléments interviendraient simultanément au cours de l'intoxication acide : les radicaux des bases fixes et l'ammoniaque. Il y aurait, de plus, compensation entre ces deux catégories de matières alcalines : pour un pH normal, si les radicaux des bases fixes sont en quantité médiocre, l'ammoniurie est intense.

Pour HUBBARD [11] HUBBARD et MUNFORD [12] le rapport serait dans les concentrations beaucoup plus que dans les quantités, il y aurait une relation entre la réaction des échantillons et leur concentration en ammoniacque.

Que peut-on tirer de nos résultats pour la compréhension de l'ammoniurie ? Tout d'abord nous ferons remarquer, en ce qui regarde le problème des concentrations, que nos animaux sont de poids très voisins, reçoivent une alimentation identique et particulièrement une même quantité d'eau, rejettent des volumes d'urine très peu différents.

Si on relève, comme nous l'avons fait ci-dessous, les quantités moyennes d'urine et d'ammoniacque rejetées au cours de l'intoxication acide, si l'on calcule la concentration de l'ammoniacque, cette concentration n'est pas constante ; les variations qu'elle présente ne sont nullement parallèles à celles du pH.

N° des sujets	Poids des sujets (kg.)	Volume moyen de l'urine (cm³)	Quantité moyenne d'azote rejetée sous forme de NH ₃ (mg.)	Concentration de l'urine en azote ammoniacal (mg. per 100 cm	pH
1	14	1286	191	9,5	7,8 - 7,5
3	11,25	1180	491	41,6	7,0 - 5,9
5	11,5	1266	426	33,6	5,8 - 6,4
2	12,5	1405	650	46,2	5,9 - 6,5
6	15,5	1532	326	21,2	4,6 - 5,0
4	14,25	1589	553	34,8	6,0 - 6,4

On a tenté de mesurer l'acidose par l'excrétion ammoniacale. Appeler, comme on l'a fait, coefficient d'acidose, un rapport dans lequel on place l'ammoniacque au numérateur et différentes formes d'azote au dénominateur, c'est identifier acidose et ammoniurie. A-t-on le droit de le faire ? Et tout d'abord, quel coefficient adopter ?

DELAUNAY [4] dans une revue d'ensemble de la question critique l'adjonction faite par LANZENBERG [16] au coefficient de MAILLARD. LANZENBERG ajoute l'azote aminé à l'ammoniacque au

numérateur. Or, pour être en droit de le faire, il eut fallu préalablement montrer que l'acidose a pour conséquence nécessaire une production supplémentaire d'acides aminés. Il nous paraît préférable, éliminant toute hypothèse sur les conséquences de l'acidose, de juger simplement l'excrétion ammoniacale par un coefficient ammoniurique. Si l'ammoniaque peut évidemment provenir d'une désamination partielle des bases puriques, il est certain qu'elle compte surtout comme produit de démolition — primitif ou secondaire — de la molécule protéique. Or l'ensemble de cette molécule est, comme nous l'avons vu précédemment, représentée d'une manière approximative par la somme « N urée + N de NH^3 + N aminé ». Le coefficient ammoniurique sera donc :

$$\frac{\text{N de NH}^3}{\text{N urée} + \text{N de NH}^3 + \text{N aminé}}$$

Ce coefficient donne-t-il une représentation exacte de l'acidose ? Rappelons tout d'abord nos constatations antérieures : des animaux d'espèce différente recevant une alimentation identique, rejetant une urine à pH très voisin, présentent un coefficient ammoniurique très différent.

Plaçons maintenant côte à côte la valeur de ce coefficient avec celle, correspondante, du pH de l'urine pour toutes les expériences rapportées, les pH étant placés par ordre décroissant.

Périodes alcalines			Périodes acides		
N° du sujet	pH	Coefficient ammoniurique	N° du sujet	pH	Coefficient ammoniurique
5	8,4 - 8,8	4,9	1	7,8 - 7,5	17,4
6	8,2 - 8,8	3,2	2	6,9 - 6,5	51,8
3	8,0 - 8,6	20,1	3	7,0 - 5,9	45,9
1	8,1 - 8,2	14,0	4	6,4 - 6,0	42,8
4	8,1	11,5	5	6,4 - 5,8	36,2
2	7,8 - 8,5	15,4	6	5,0 - 4,6	19,9

Les variations du coefficient ammoniurique ne correspondent nullement à celles du pH. Sans doute, l'excrétion ammoniacale

est-elle faible lorsque l'urine est nettement alcaline, élevée lorsque la réaction de l'urine est nettement acide, mais il n'y a aucun lien nécessaire entre le degré d'ammoniurie et le degré d'acidité. L'examen des valeurs de la période acide est, au contraire, assez surprenant : après une ascension considérable, lorsqu'on passe d'une légère alcalinité à une réaction acide, l'excrétion ammoniacale baisse lorsque l'acidité augmente. Elle est la même à pH 5,0 (sujet 6) qu'à pH 8,0 — 8,6 (sujet 3). Nous ne voudrions pas tirer de cette constatation, qui demanderait d'ailleurs à être renouvelée, la conclusion que pour des intoxications acides profondes, pH et ammoniurie vont de sens inverse. Nous voulons simplement, appuyés sur ces faits, montrer une fois de plus que l'ammoniurie ne peut à elle seule constituer une mesure de l'acidose.

Peut-on maintenant, d'après les modifications d'excrétions, dégager l'origine de l'ammoniaque urinaire ? Toutes les observations antérieures permettent de rejeter la possibilité d'une excrétion importante aux dépens d'ammoniaque véhiculée par le sang. Toutes amènent à penser que l'ammoniurie est, essentiellement, la conséquence d'un processus rénal. A cet égard les élégantes expériences de POLONOWSKI, BIZARD et BOULANGER [20] sont particulièrement démonstratives : la circulation artificielle du rein par un sang fortement alcalinisé permet une sécrétion d'urine pratiquement privée d'ammoniaque.

Aux dépens de quels produits azotés transportés par le sang l'ammoniaque urinaire se forme-t-elle ? Nous avons montré que l'augmentation d'azote total provoquée par l'intoxication acide s'expliquerait par celle de la somme « N urée + N de NH^3 + N aminé » ; que ni les dérivés puriques, ni la créatinine, ni l'azote indéterminé n'y participaient. Puisque ces trois dernières catégories sont rejetées en quantités sensiblement égales dans les périodes alcalines et dans les périodes acides, aucune des substances qui en font partie ne peut être invoquée comme génératrice d'ammoniaque. Reste donc uniquement l'urée et l'azote aminé. Lorsqu'on passe de la période alcaline à la période acide, y a-t-il simple balancement entre les divers éléments de la somme « N urée + N aminé + N de NH^3 » permettant de rapporter soit à l'un d'entre eux, soit aux deux la cause originelle de l'augmentation ammoniacale ? Les valeurs ci-dessous relevées ne permettent aucune réponse,

N° des sujets	Somme N de urée + N de NH ³ »		Somme « N aminé + N de NH ³ »	
	Période alcaline	Période acide	Période alcaline	Période acide
1	904	953	228	331
3	604	891	280	668
5	847	1011	150	591
2	628	988	226	877
6	897	1540	185	624
4	730	1027	323	816

En effet, il y a bien chute, et parfois très importante, de l'excrétion uréique, mais l'excès d'ammoniaque est beaucoup plus grand que le déficit d'urée. D'autre part, l'azote aminé augmentant toujours dans les périodes acides, la somme « N aminé + N de NH³ » est nécessairement plus grande. Il est donc impossible de saisir un processus de compensation permettant de fixer une origine. Est-ce à dire qu'un tel processus n'existe pas ? Nullement.

La protéolyse supplémentaire que provoque l'intoxication acide a pour conséquence très vraisemblable une augmentation des taux d'urée et d'azote aminé dans le sang. Et l'ammoniaque peut se former aux dépens de ces suppléments tout comme il le fait peut être aux dépens des quantités normales. Mais aucune conclusion ne peut être formulée puisque tous les éléments de la somme « N urée + N de NH³ + N aminé » et cette somme elle-même varient simultanément.

4° *Créatinurie et acidose*. — L'examen du tableau VII nous montre qu'une acidose intense peut ne provoquer ni apparition de la créatinurie, lorsque celle-ci n'existait pas, ni augmentation, lorsqu'elle était légère dans la période antérieure.

Dans deux cas, il y a excès de créatine, à peine sensible chez le sujet 2 puisqu'il s'agit de 2 mg. sur 25, très marquée chez le sujet 6. Doit-on mettre les résultats de cette unique observation au compte de l'acidose ? En aucune manière, à notre avis, mais uniquement à celui de la dégradation protéique. Le seul cas, en effet, où l'élévation de la créatinurie est indubitable est aussi celui où l'augmentation d'excrétion azotée totale est la plus considérable, l'azote rejeté ayant varié du simple au double. C'est donc secondairement, par la protéolyse qu'elle a provoquée, et

non primitivement et par elle-même que l'acidose est intervenue.

Et c'est là un fait nouveau à ajouter à tous ceux antérieurement apportés établissant un rapport de cause à effet entre l'intensité du métabolisme protéique et le degré de la créatinurie,

Conclusions.

1. Chez un animal recevant une alimentation l'amenant au niveau minimum de sa dépense azotée endogène, le remplacement, dans la ration, d'un mélange salin permettant une urine à pH 8,0 — 8,8 par une quantité d'acide amenant l'urine à présenter une réaction nettement acide, provoque une augmentation, parfois considérable, de la dépense azotée totale.

2. L'augmentation de dépense azotée que détermine l'intoxication acide porte uniquement sur la somme $N \text{ urée} + N \text{ aminé} + N \text{ de } NH^3$. Les excrétions de créatinine, d'allantoïne, d'azote indéterminé ne sont pas, ou sont à peine modifiées. Cette augmentation est donc le témoin d'une protéolyse supplémentaire, que prouve en outre un excès d'azote aminé, protéolyse qui peut s'accomplir sans qu'aucun des autres groupes de composés azotés de l'organisme soit attaqué. C'est là une nouvelle preuve de l'indépendance des divers processus dont l'ensemble constitue le métabolisme azoté total.

3. Lors d'intoxications acides au cours du métabolisme endogène spécifique, ni les quantités absolues d'ammoniaque rejetées, ni le coefficient ammoniurique $\left(\frac{N \text{ de } NH^3}{N \text{ de urée} + N \text{ aminé} + N \text{ de } NH^3} \right)$ ne peuvent constituer une mesure de l'acidose. Ces valeurs ne présentent nullement, en effet, des variations parallèles à celles du pH.

4. L'urée diminue presque toujours dans l'intoxication acide, mais l'excès d'azote ammoniacal est toujours beaucoup plus élevé que le déficit d'azote uréique. L'azote aminé augmente toujours. Aucune conclusion ne peut donc être formulée sur la possibilité de formation intrarénale de l'ammoniaque soit aux dépens de l'urée, soit aux dépens des acides aminés.

5. Un pH urinaire très élevé peut s'observer sans la moindre variation de la créatinurie. Un excès de créatine, lorsqu'il s'observe, est une suite de la protéolyse supplémentaire provoquée par l'intoxication acide et non une conséquence immédiate de cette intoxication.

BIBLIOGRAPHIE.

1. BAUMGARDT (G.). — Ueber den Einfluss des Basen-Säure Verhältnisses in der Nahrung auf den Stoff-und Kraftwechsels des Kindes. *Arch. f. Kinderheilkunde*, 1921, **69**, 209-238.
2. BORAK (J.). — Ueber den Einfluss des Säuren-und Basengehaltes der Nahrung auf die Zusammensetzung des Harns wachsender Hunde. *Bioch. Zeits.*, 1923, **135**, 480-492.
3. BRUNQUIST (E. H.), SCHNELLER (E. I.) and LÆVENHART (A. S.). — The effects of anoxemia upon nitrogen metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1924, **62**, 93-115.
4. DELAUNAY (H.). — L'ammoniaque. *Biol. med.*, 1928, **18**, 408-429 et 441-472.
5. DENIS (W.) and MINOT (S. A.). — Creatinuria and acidosis. *Journ. of biol. Chem.*, 1919, **37**, 245-252.
6. FISKE (C. H.), GOODELL (A. R.), HATHAWAY (L. E.) and WEST (E. J.). — Further observations on the fate of acid in body. *Journ. of biol. Chem.*, 1927, **67**, 385-396.
7. FISKE (C. H.) and SOKHEY (S. S.). — Ammonia and fixed base excretion after the administration of acids by various paths. *Journ. of biol. Chem.*, 1925, **63**, 309-329.
8. GEIL (F.). — Zur Frage der Beeinflussung des Eiweissumsatzes durch Säurezufuhr. *Arch. für exp. Path. u. Pharmak.*, 1924, **102**, 10-16.
9. GIVENS (M. H.) and MENDEL (L. B.). — Studies in calcium and magnesium metabolism I. The effects of base and acid. *Journ. of biol. Chem.*, 1917, **31**, 421-333.
10. GOIFFON (R.). — L'abaissement du pH urinaire par insuffisance des bases fixes liées aux acides faibles. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, 1223-1224.
11. HUBBARD (R.). — The excretion of ammonia and nitrogen. *Journ. of biol. Chem.*, 1924, **58**, 711-719.
12. HUBBARD (R.) and MUNFORD. — The excretion of acid and ammonia. *Journ. of biol. Chem.*, 1922, **54**, 465-479.
13. HUNTER (A.). — Creatine and creatinine. *Monographs on Biochemistry. Longmans, Green and Co*, London, 1928.
14. JANSEN (W. H.), BIEHLER (W.) und LEGENE (P.). — Zur Frage der Abhängigkeit des Eiweissstoffwechsels von Säuren-Basengehalt der Nahrung (zugleich Beiträge zur Harnreaction, zur Stickstoffverteilung im Harn und zur Frage des Eiweissminimums). *Ztschr. für Klin. Med.*, 1919, **88**, 221-259.
15. LAMB (A. R.) and EDWARD (I. M.). — The acid-base balance in animal nutrition II Metabolism studies on the effect of certain

- organic and mineral acids on swine. *Journ. of biol. Chem.*, 1919, **37**, 329-342.
16. LANZENBERG (A.). — *L'ammoniaque et l'urée*, 1 vol., VII-251, Barnéoud et Cie, Laval, 1912.
 17. MAC COLLUM (E. V.) and HOAGLAND (D. R.). — Studies of the endogenous metabolism of the pig as modified by various factors. I. The effects of acid and basic salts, and of free mineral acids on the endogenous nitrogen metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1913, **16**, 299-315.
 18. MILHEIRO (E.). — Sur l'origine de l'ammoniaque urinaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, 869-870.
 19. PALLADIN (A.). — Zur Kenntnis der Rolle des Ammoniaks bei den Pflanzenfressern. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1924, **204**, 150-164.
 20. POLONOVSKI (M.), BIZARD (G.) et BOULANGER (P.). — L'ammonurie au cours de l'alcalose expérimentale chez le Chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **107**, 307-310.
 21. RÖSE und RAGNAR BERG. — Ueber die Abhängigkeit des Eiweißbedarfs von Mineralstoffwechsel. *Mensch. med. Woch.*, 1918, **65**, 1011-1016.
 22. SHERMAN (H. C.) and GETTLER (A. O.). — The balance of acid-forming and base-forming elements in foods, and its relation to ammonia metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1912, **11**, 323-338.
 23. STEENBOCK (H.) and GROSS (E. G.). — Creatinuria I Exogenous origin of urinary creatine. *Journ. of biol. Chem.*, 1918, **36**, 265-289.
 24. STEENBOCK (H.) and GROSS (E. G.). — Creatinuria. II Arginine and cystin as precursors of creatine. *Journ. of biol. Chem.*, 1921, **47**, 33-43.
 25. STEENBOCK (H.), NELSON (V. E.) and HART (E. B.). — Acidosis in omnivora and herbivora and its relation to protein storage. *Journ. of biol. Chem.*, 1914, **19**, 399-419.
 26. STOHL (A. T.) and SATO (A.). — Acid-base metabolism. II. Mineral metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1923, **58**, 257-266.
 27. TERROINE (E. F.), BONNET (R.), DAMMANVILLE (P.) et Mlle MOUROT (G.). — Contribution à la connaissance de la physiologie de la créatinine et de la créatine. II. L'excrétion de la créatine et de la créatinine au cours d'intoxications (acide benzoïque, phlorrhizoside, phosphore) provoquant une augmentation de la dépense azotée endogène. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1932, **14**, 47-67.
-

DEUXIÈME THÈSE.

Proposition donnée par la Faculté :

Les indigosols et dérivés analogues.

Vu et approuvé :

Strasbourg, le 3 Juin 1932.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Signé : E. ROTHE.

Vu et permis d'imprimer :

Strasbourg, le 7 Juin 1932.

Pour le Recteur,

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

Signé : MERKLEN.

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE L. DECLUME, LONS-LE-SAUNIER
